ORSAY
Série A, n°
N° d'ordre :

773

THÈSE

PRESENTEE

AU CENTRE D'ORSAY

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Cl. Y. CUILLERON

THESE. — Contribution à la synthèse des Triterpènes tétracycliques à partir de l'Acide Cholique.

Soutenue le 29/4/71 devant la Commission d'examen

MM. M. FETIZON — Président.

H.B. KAGAN, M. GOLFIER — Examinateurs.

J. BERTRAND — Membre Invité

ORSAY
Série A, n°
N° d'ordre :

773

THÈSE

PRESENTEE

AU CENTRE D'ORSAY

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Cl. Y. CUILLERON

THESE. — Contribution à la synthèse des Triterpènes tétracycliques à partir de l'Acide Cholique.

Soutenue le 29/4/71 devant la Commission d'examen

MM. M. FETIZON — Président.

H.B. KAGAN, M. GOLFIER — Examinateurs.

J. BERTRAND — Membre Invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A J. BERTRAND, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon,
Directeur de l'Unité de Recherches Endocriniennes et
Métaboliques chez l'Enfant (I.N.S.E.R.M.)

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour la confiance qu'il m'a témoignée pendant six années au cours desquelles j'ai été détaché de son laboratoire pour préparer cette thèse.

A M. FETIZON, Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay,
Professeur à l'Ecole Polytechnique,

qui a eu la bienveillance de m'accueillir au laboratoire de Stéréochimie, et dont la haute compétence fut pour moi la meilleure des écoles.

A M. GOLFIER, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences d'Orsay,

qui, par son savoir, et son sens de la recherche, a grandement contribué à la réalisation de ce travail.

A H.B. KAGAN, Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay,

qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.

Que Monsieur le Professeur M.F. JAYLE, qui est mon parrain à l'I.N.S.E.R.M., trouve ici l'expression de mes remerciements les plus respectueux pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

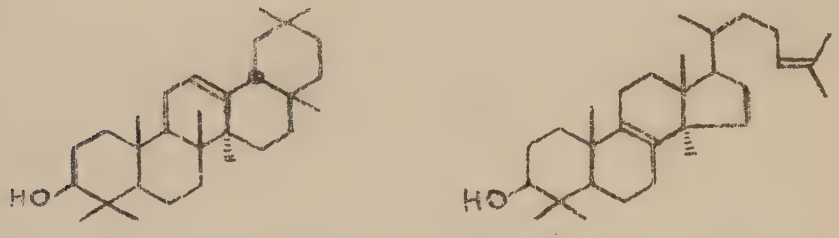
Je suis particulièrement reconnaissant à Messieurs les Professeurs A. CRASTES DE PAULET, F. CHEVALLIER et J. DREUX, pour la compréhension qu'ils m'ont témoignée, et pour leur soutien amical.

Je tiens à remercier sincèrement mes camarades du laboratoire dont l'amitié m'a tant de fois soutenu et tout particulièrement les Docteurs V. BALOGH, M.S.R. NAIR, I. et A.M. HANNA, D. BERLIN, F. BEAUGÉ, J. SCHILD, J.C. TABET, J.M. LOUIS, G. SOZZI, J.P. PICARD, ainsi que M. BERTRANNE.

Mes remerciements vont enfin à ma femme qui a dactylographié cette thèse avec beaucoup de patience et de courage.

INTRODUCTION

Il serait difficile d'imaginer un champ d'investigation plus fécond à l'extraordinaire développement de la chimie organique moderne, que celui des triterpènes. Qu'ils soient pentacycliques comme la β-Amyrine 1 ou tétracycliques comme le Lanostérol 2, la détermination de leurs structures complexes doit beaucoup aux progrès des méthodes physico-chimiques d'analyse en relation avec l'étude des stéroïdes (fig.1).



1 2

fig. 1

1 - BIOSYNTHESE DES TRITERPENES ET DES STEROLS.

1 - 1. La Règle Isoprènique Biogénétique.

La recherche d'un lien entre ces diverses structures, associée à celle d'une origine biogénétique commune a amené RUZICKA à énoncer en 1953 (1) la " Règle Isoprènique Biogénétique ". Celle-ci fait dériver la structure et la configuration de chaque squelette triterpénique de base de la cyclisation du Squalène " tout- trans " plié dans une conformation spécifique. Or, le Lanostérol, comme son nom de rappelle, ne paraissait pas dériver directement du Squalène. Son appartenance à la classe des triterpènes tétracycliques devient, cependant, incontestable lorsqu'en 1955 ESCHENMOSER, RUZICKA, JEGER, ARIGONI (2) d'une part, STORK et BURGSTAHLER (3) d'autre part, complètent la règle initiale par une interprétation stéréochimique : la cyclisation du Squalène peut-être

suivie de réarrangements, selon les exigences stéréoélectroniques minimum, et la stéréospécificité de ces réactions imposent qu'elles se produisent de manière synchrone. On peut ainsi schématiser la formation du Lanostérol à partir du Squalène " tout-trans " replié en conformation chaise-bateau-chaise 3, à l'aide d'un intermédiaire " Proto-Lanostérol " 4. Ce dernier sans réarrangement de squelette conduit directement aux Acides Fusidique 5, Helvolique 6 (3 bis) et à la Céphalosporine P_1 7, alors que par une suite de migrations-1,2 de méthyles et d'hydrogènes, il conduit au Lanostérol 2 (fig. 2).

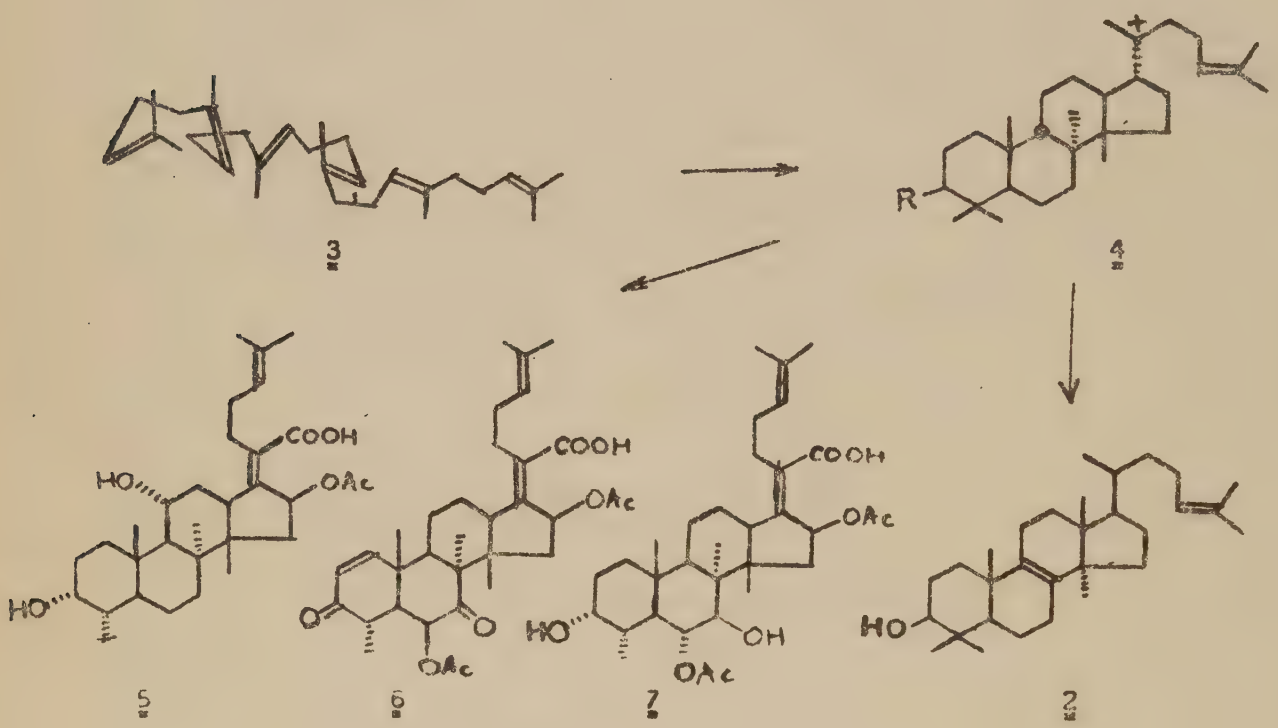


fig. 2

Les notions de la " Règle Isoprènique Biogénétique " ont pu être étendues des tritarpènes à l'ensemble des terpènes. Ils sont tous issus des unités

isoprèniques de base: le Pyrophosphate d'isopentenyle 11 et le Pyrophosphate de diméthylallyle 12. Il est, en effet, établi, par marquage isotopique essentiellement, que la biosynthèse des terpènes se fait selon le schéma suivant : (fig.3).

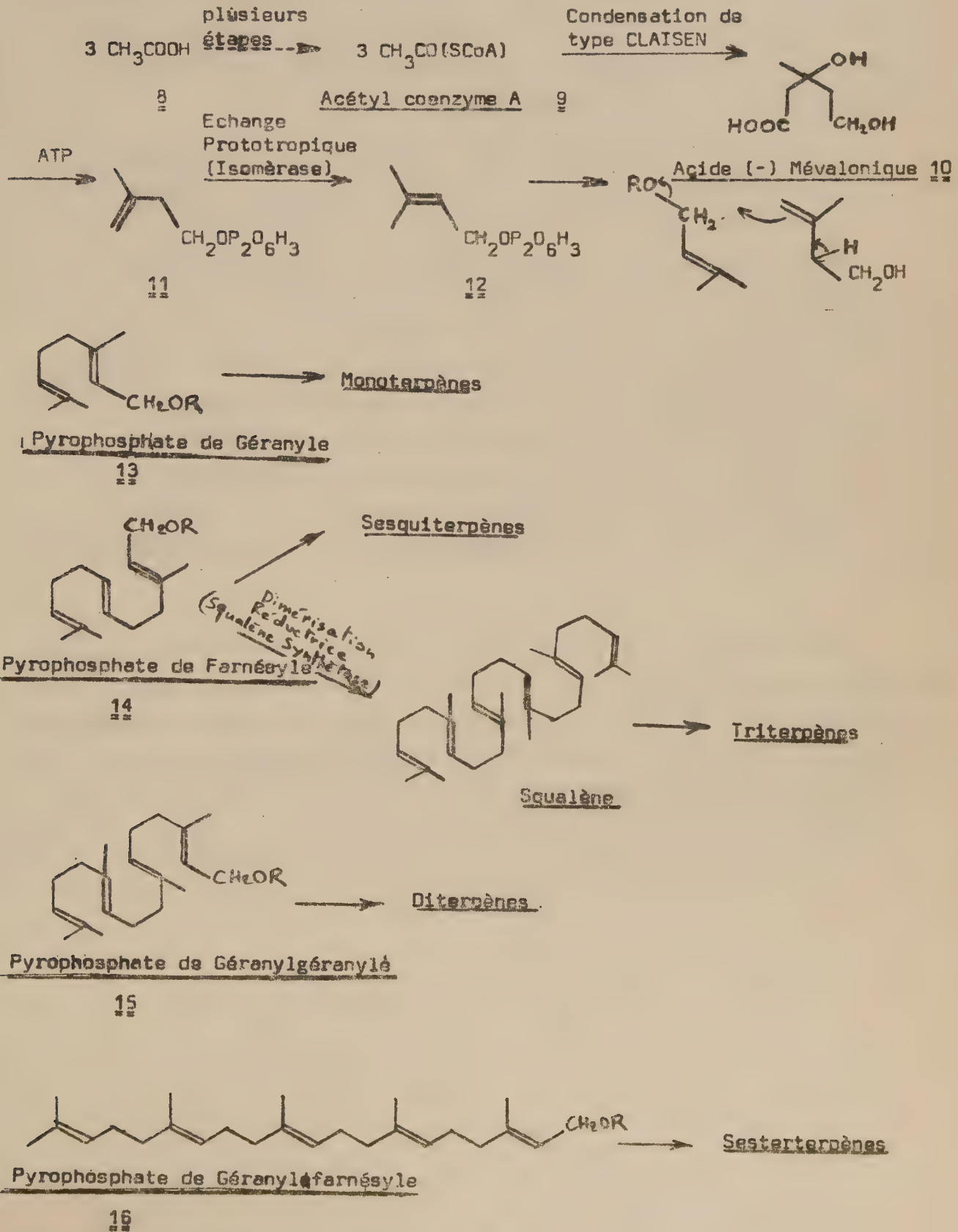


fig. 3

Conformément aux principes de la " Règle Isoprènique Biogénétique ", il est alors possible de classer l'ensemble des terpènes à partir des précurseurs polyisoprèniques. C'est ce procédé qu'ont adopté MC CRINDLE et OVERTON dans leur revue récente (4) sur les di, sester et triterpènes (littérature consultée jusqu'à Juillet 1966).

1 - 2. Vérifications expérimentales de la " Règle Isoprènique Biogénétique ".

Hypothèse purement formelle au départ, la " Règle Isoprènique Biogénétique " s'est révélée beaucoup plus fructueuse qu'un simple moyen de classification. Le perfectionnement des méthodes de marquage isotopique (^{14}C ou ^{3}H placés en des positions spécifiques sur les précurseurs supposés) a permis de faire des vérifications expérimentales. Les pourcentages de radioactivité du précurseur dans diverses structures, sont déterminés en fonction de la durée de l'expérience ainsi que les répartitions des isotopes indicateurs dans chacune de ces structures. Les deux précurseurs lesplus couramment utilisés sont l'Acide Acétique et la (±) Mévalonolactone marqués.

Par exemple, la preuve des migrations-1,2 qui transforment le Proto-Lanostérol 4 en Lanostérol 2 (Réarrangement de NAMETKIN), a été établie de la manière suivante (5) (6) (7): La biosynthèse du Squalène à partir du Mévalonate - (^{3}H-4)-4R 17 (seuls les six hydrogènes-4R de l'Acide mévalonique sont retenus durant la formation du Squalène, alors que les hydrogènes-4S sont éliminés),

conduit au Squalène tritié 18 qui, cyclisé en Protolanostérol tritié 19, se réarrange en Lanostérol tritié 20 dont la structure est conforme à celle imposée par le réarrangement prévu. (fig. 4).

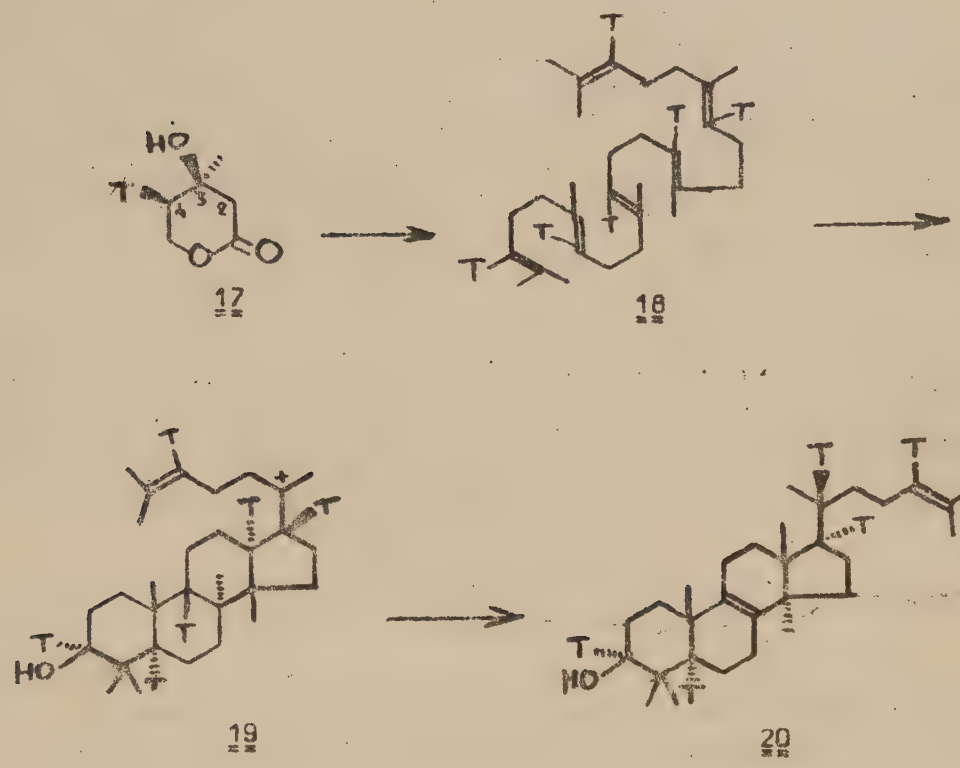


fig. 4

L'emploi de Mévalonate (^{14}C-2) 21 fournit par l'intermédiaire des Pyrophosphates d'isopentenyle 22 et de Diméthylallyle 23 marqués, le Squalène marqué 24 dont la structure a été prouvée par ozonolyse (8). De plus, la biosynthèse du Soyasapogénol D 25 (9) et du Lupéol 26 (10) à partir du Mévalonate -^{14}C-2

montre que les méthyles vinyliques marqués conservent leur spécificité au cours des différentes étapes, y compris la contraction du cycle D dans le cas du Lupéol. (fig. 5).

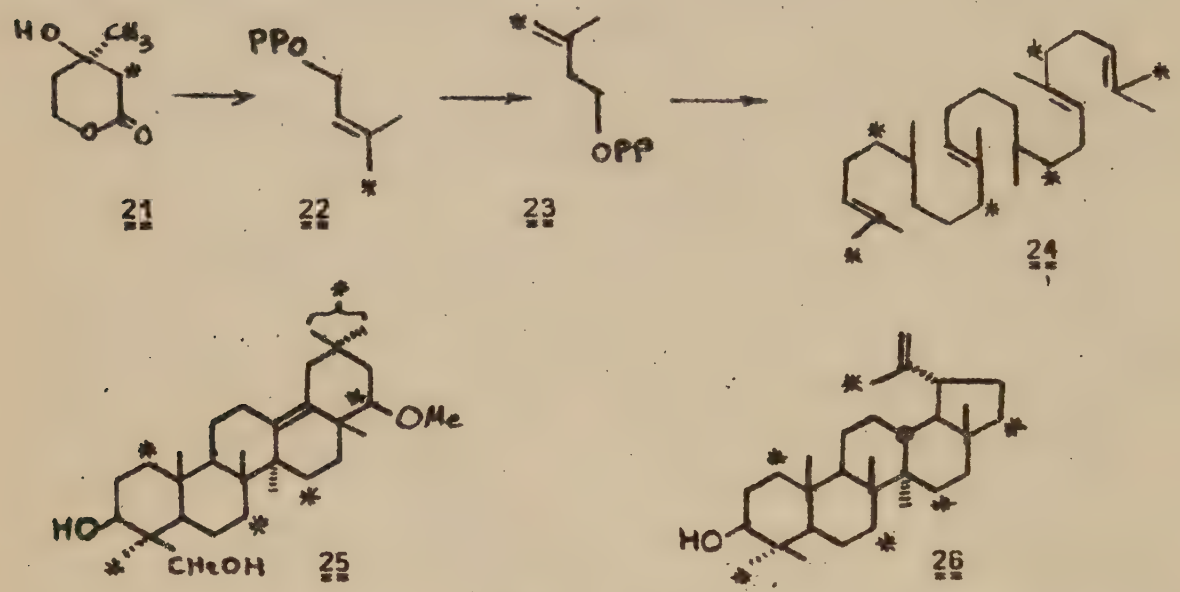


fig. 5

L'étude de la biosynthèse de l'Acide éburicoïque 27 (11) par marquage, montre que la cyclisation du squalène s'effectue dans les champignons dont il est extrait, comme dans les tissus animaux et ceux des végétaux supérieurs. Il a aussi été établi en incorporant du Pyrophosphate de farnesyle (^{3}H-1) dans Polyporus Sulphureus que le tritium se trouve exclusivement aux positions 11 et 12 : ceci prouve la duplication du Farnesolpyrophosphate 14 en Squalène schématisée (fig. 3) - (fig. 6).

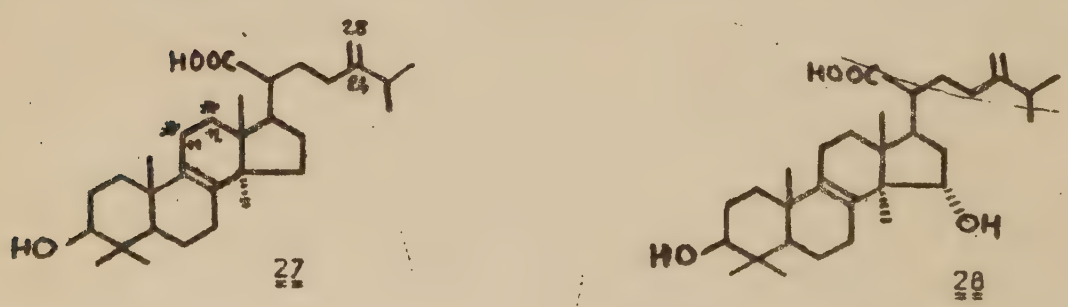


fig. 6

La présence du méthylène-24 de l'Acide éburicoïque 27, du méthyle-24 de l'Ergostérol (12), de l'éthyle-24 du Spinastérol (13), non explicable par les théories précédentes, résulte en fait d'une C-Méthylation d'un précurseur insaturé en position-24(25). E. LEDERER a publié une revue sur cette réaction en 1969 (14), qui fournit de nombreux détails. Des essais d'incorporation de Méthyl-méthionine (^{14}C) dans Polyporus Sulphureus ont montré, tant dans l'Acide éburicoïque (produit principal élaboré par ce champignon), que dans l'Acide sulphurénique 28 (produit secondaire isolé et caractérisé par FRIED et coll. (15) en 1964 comme étant l'Acide hydroxy-15α éburicoïque), l'origine non isoprénique du méthylène-24. (16). Cette réaction de C-méthylation requiert des enzymes peu spécifiques. Il est ainsi difficile de préciser à quelle étape cette réaction a lieu.

Tous ces travaux établissent avec certitude l'origine commune des divers constituants triterpéniques, rendent parfaitement compte de la diversité de leurs structures, mais les développements les plus intéressants concernent, sans nul doute, les mécanismes parfaitement stéréospécifiques des cyclisations mises en jeu.

1 - 3. Stéréospécificité des réactions de Biosynthèse.

La stéréospécificité remarquable des réactions biosynthétiques qui conduisent de l'acide acétique aux triterpènes a suscité nombre d'hypothèses et de travaux. Nous donnerons pour chaque stade les principaux résultats acquis :

1° - Formation des unités isopréniques de base :

Les travaux sur ce sujet sont résumés par CRABBE et OURISSON (17) et par CLAYTON (30).

2° - Formation de polyisoprènes :

La stéréochimie d'alkylation du Pyrophosphate d'isopentenyle 11 implique selon les postulats de la " Règle Isoprénique Biogénétique " (2)

l'intervention de carbocations non classiques 29. Il faut alors supposer des réarrangements non toujours favorisés 30, permettant une stéréochimie favorable pour l'élimination d'H qui conduit au produit final 31. (fig. 7).

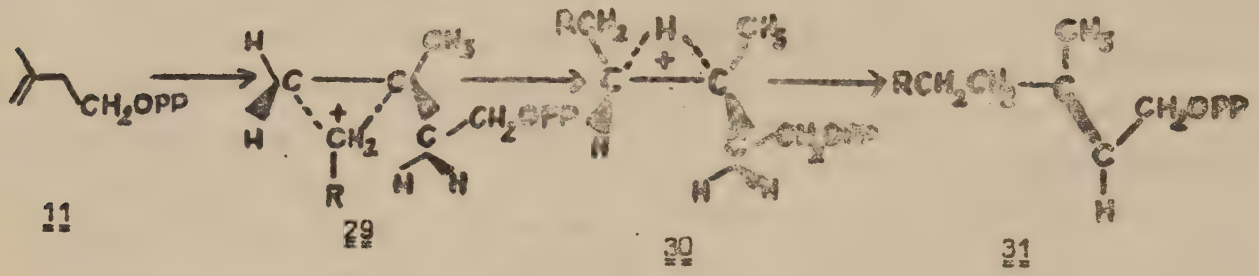


fig. 7

Certains résultats isotopiques associés à des considérations énergétiques ont conduit CORNFORTH à proposer en 1968 (18) un mécanisme " d'alkylation d'oléfine ", éliminant certains inconvénients des hypothèses précédentes. Il postule un mécanisme en deux étapes qui fait intervenir un groupe X donneur d'électrons (X peut appartenir à l'enzyme, être une molécule d'eau liée à l'enzyme ou, hypothèse de JOHNSON (19), être un atome d'oxygène du pyrophosphate). La première étape est une trans-addition du groupe allylique 32 et de X, sur le Pyrophosphate d'isopentenyle 33 qui fournit 34. La seconde étape est une trans-élimination de X et Hr de 34, pour donner la nouvelle double liaison 35. (fig.8).

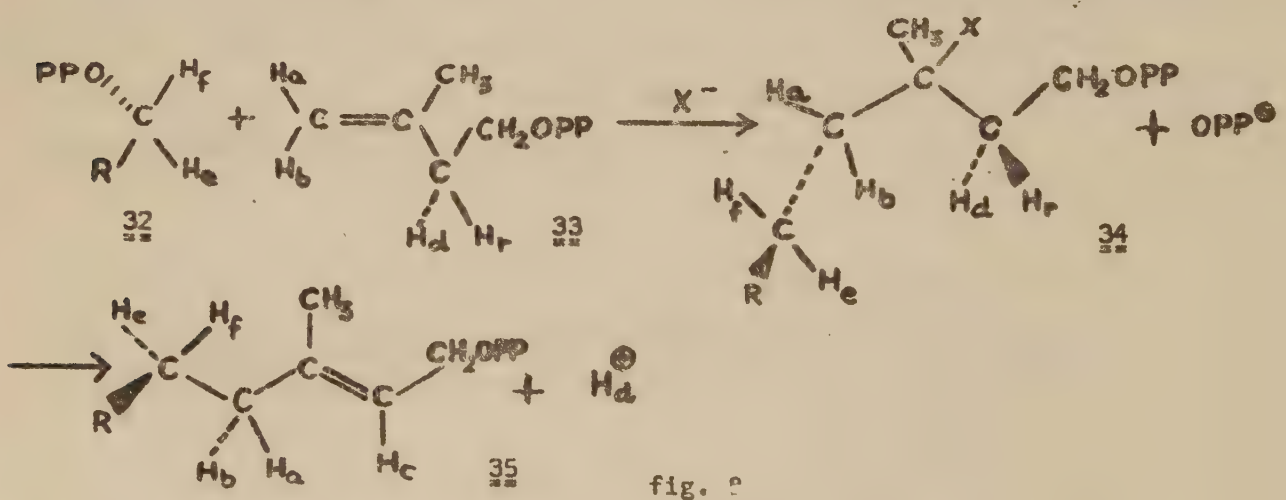


fig. 8

Ainsi, il ne semble pas nécessaire de faire intervenir, à ce niveau, un mécanisme concerté.

2° - Cyclisation du squalène :

COREY et coll. (20) d'une part, et VAN TAMELEN et coll. (21) d'autre part, on montré en 1966 qu'en milieu "aérobie " l'homogénat de foie de rat transforme le Squalène en Epoxy-2,3 squalène 36 qui est ensuite cyclisé en Lanostérol.

ICHEN et BLOCH (22) ont montré que l'oxygène incorporé dans l'OH du Lanostérol provient d'oxygène gazeux ($^{18}O_2$) et non de l'eau présente ($H_2{}^{18}O$). Ceci a conduit à l'hypothèse d'équivalent biologique d'OH^+ en tant qu'initiateur de cyclisation. Mais l'existence de terpènes non hydroxylés en 3 semble plutôt en faveur d'une initiation par H^+, l'hydroxylation en C-3 intervenant ultérieurement. En effet, BARTON et coll. (23) ont montré que dans une levure, le Squalèneconduit à un intermédiaire Lanostadiène-8,24, qui est lié à l'enzyme et qui libère le Lanostérol par hydroxylation en C-3.

TCHEN et BLOCH ont par ailleurs étudié la cyclisation enzymatique du Squalène en Lanostérol en présence d'eau lourde. Il n'y a pas incorporation de deutérium dans ce dernier. Ceci prouve qu'il ne peut y avoir d'intermédiaire stables formés par perte de proton ou addition nucléophile, et constitue un argument en faveur du mécanisme synchrone postulé par la " Règle Isoprénique Biogénétique ".

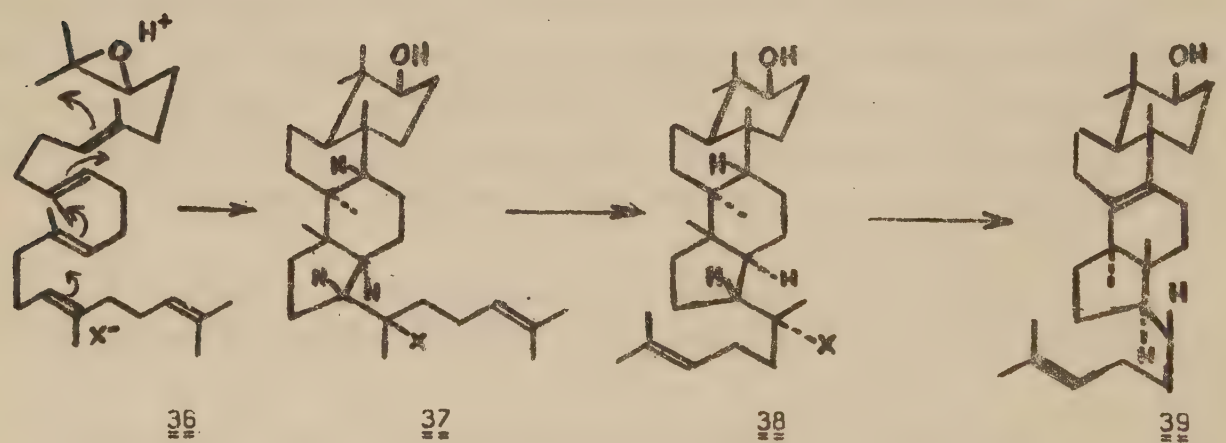
C'est alors que CORNFORTH (18) pose le problème de concilier un mécanisme synchrone excluant tout intermédiaire stable, c'est-à-dire s'effectuant sur un enzyme unique, avec les exigences suivantes : l'enzyme doit au même cent actif, imposer une conformation spécifique au Squalène , permettre ensuite une liberté de mouvement nécessaire aux réarrangements et contrôler stéréochimiquement ces réarrangements moléculaires sans y participer chimiquement.

En effet, les deux additions qui forment les cycles A et B se font conformément à la règle de MARKOVNIKOV et ne posent pas de problème stéréochimi

Par contre, la formation du cyclohexane C exige l'intervention d'un enzyme qui maintient un arrangement des électrons π permettant l'addition

anti-MARKOVNIKOV et l'intervention simultanée d'une autre double liaison stabilisant le carbocation secondaire formé (qui se réarrangerait sinon par contraction de cycle en carbocation tertiaire). Mais, il n'est pas impossible de supposer la formation d'un cyclopentane C qui pourrait, par isomérisation chimique (il en existe des précédents) ou par voie indirecte, aboutir au squelette Protolanostérol 4 (29), la formation de cycle D étant liée à celle de C.

La formation du cycle D peut se faire selon la " Règle Isoprénique Biogénétique " par l'intermédiaire d'un cyclohexane résultant de l'addition anti-MARKOVNIKOV qui se réarrange ensuite par un processus de carbocation non classiques. CORNFORTH (18), cherchant à généraliser sa conception d'un mécanisme en plusieurs étapes, faisant intervenir un donneur X, propose une explication qui rend compte de la formation du Lanostérol 2 et de la β-Amyrine 1, sans impliquer des réarrangements peu compatibles avec les propriétés d'un enzyme qu'imposent les processus par carbocations non classiques. La formation du dernier cycle cyclopentanique D se fait alors dans le sens MARKOVNIKOV dans le cas du Lanostérol, le groupe X donneur d'électrons complétant l'addition concertée. Le réarrangement de l'intermédiaire formé 39 nécessite une rotation de 120° de la chaîne latérale ou du squelette sur l'enzyme, afin d'obtenir la configuration trans-anti-trans-anti-trans favorable 38, à moins qu'il y ait élimination de HX et formation de Lanostérol 39 sur un autre enzyme. (fig. 9).



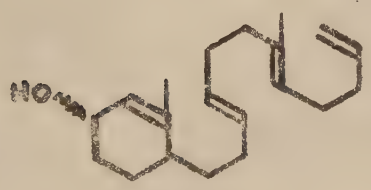
36 37 38 39

fig. 9

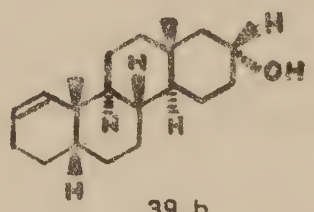
1 - 4. Modèles Chimiques de Cyclisations Biogénétiques.

Toute tentative de reproduire par voie purement chimique la cyclisation du Squalène se heurte donc à l'inconvénient des additions anti-MARKOVNIKOV, surtout pour la formation du cycle C.

Un premier pas fut annoncé par SMIT et coll. (23 bis) qui étudiant la phase initiale de la cyclisation, ont montré que sa stéréospécificité dépend du caractère électrophile de l'initiateur. Induite par $H^{\oplus}$, la réaction fournit des isomères en C_3 et C_4 alors que CH_3CO^+ ou $CH_3COCH_2^+$ aboutissent à des produits analogues à la cyclisation enzymatique. C'est JOHNSON (23 ter) qui a apporté les premières indications, en effectuant des cyclisations chimiques de polyoléfines de type biogénétique, et qui annonce dès 1968, la cyclisation de 39 e par l'acide formique, en alcool tétracyclique 39 b . (fig. 9 bis)



39 e



39 b

fig. 9 bis

VAN TAMELEN dans trois communications (24) (25) (26) récentes, a résolu en partie ce problème en effectuant la cyclisation d'analogues du Squalène dont le cycle D 40 ou les cycles C et D sont précyclisés 41 (et comportent alors une double liaison tétrasubstituée qui permet d'induire la formation de cycles

hexagonaux) d'une part par voie chimique, d'autre part par voie enzymatique. Il obtient les produits de cyclisation 42, 43, 44, 45, dont les structures (fig. 10) apportent des éclaircissements sur les mécanismes mis en oeuvre.

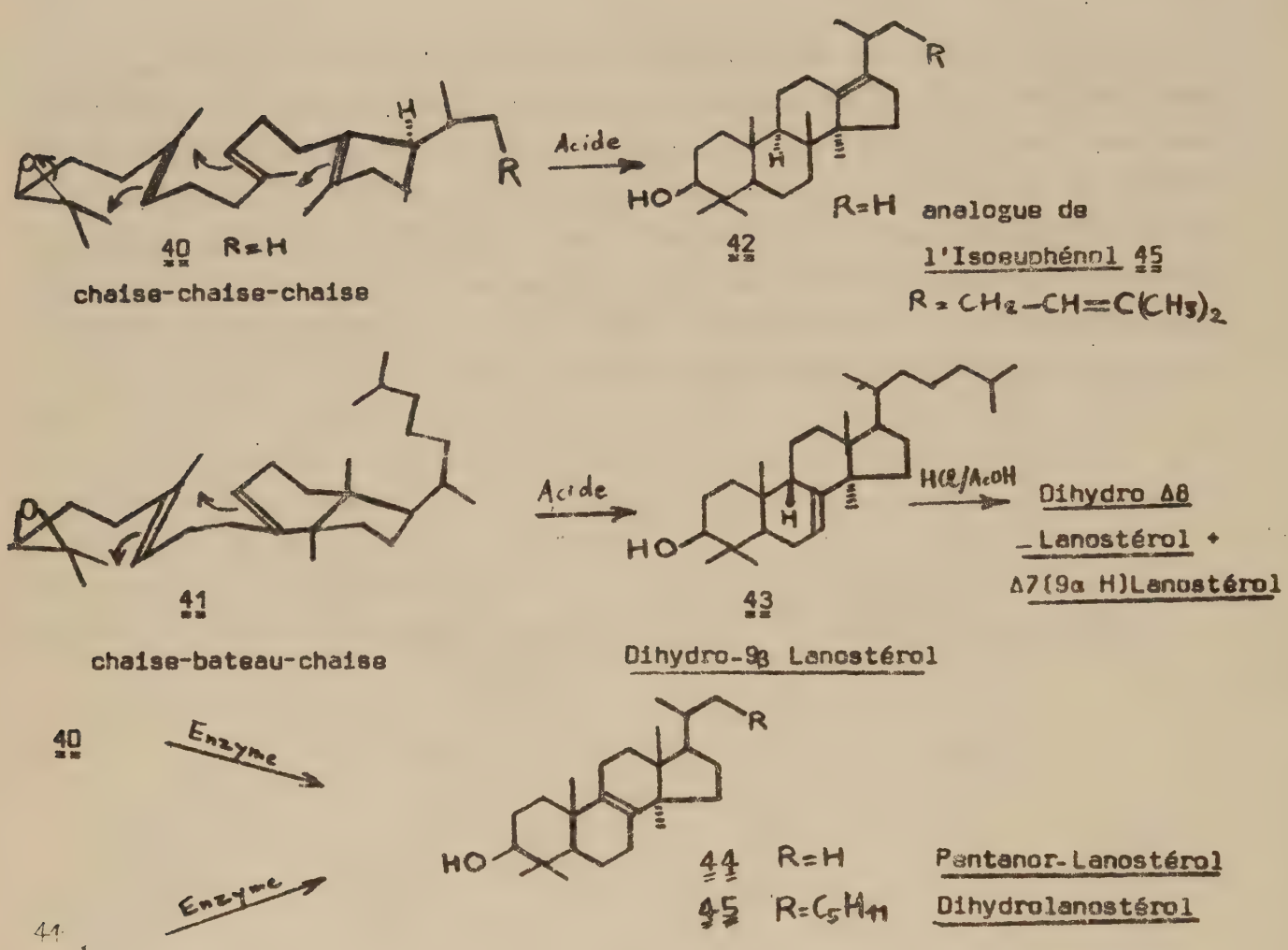


fig. 10

Le Squalène peut être obtenu par synthèse totale (27), et l'époxydation séléctive de sa double liaison terminale peut être réalisée par voie chimique (28). Aussi la cyclisation de 40 et 41 constitue la " simulation " chimique la plus proche de la biosynthèse des triterpènes tétracycliques.

La cyclisation chimique de 41 fournit le Dihydro 9β -Δ7 lanostérol 43, ce qui implique une conformation chaise-bateau du précurseur 41 : cette conformation semble imposée par les interactions stériques entre les méthyles vinyliques et les groupes méthyles du bicycle préformé, et éventuellement par des effets de solvant (29). Ces facteurs peuvent tout aussi bien intervenir dans le processus enzymatique. Enfin, le fait que soit obtenu l'isomère Δ7 montre que le proton en C-7 est perdu préférentiellement. Ceci suggère que, dans le processus enzymatique, il n'y a pas perte spontanée du proton en C-9 : l'enzyme contrôlerait l'arrachement du proton H-9β du Protolanostérol 4, et par conséquent les migrations-1,2 aboutissant au Lanostérol 2.

La cyclisation de 40 et 41 par voie enzymatique conduit au même squelette Lanostérol : ainsi l'enzyme reste actif même si le Squalène ne comporte plus que deux ou trois doubles liaisons ; il impose à l'Epoxy-squalène une conformation A-chaise, B-bateau dans les deux cas, fournissant les carbocations intermédiaires 46 et 47. Ceux-ci se réarrangent par une séquence de migrations de méthyles et d'hydrogènes selon le mécanisme déjà cité de réarrangement du Protolanostérol 4. (fig. 11).

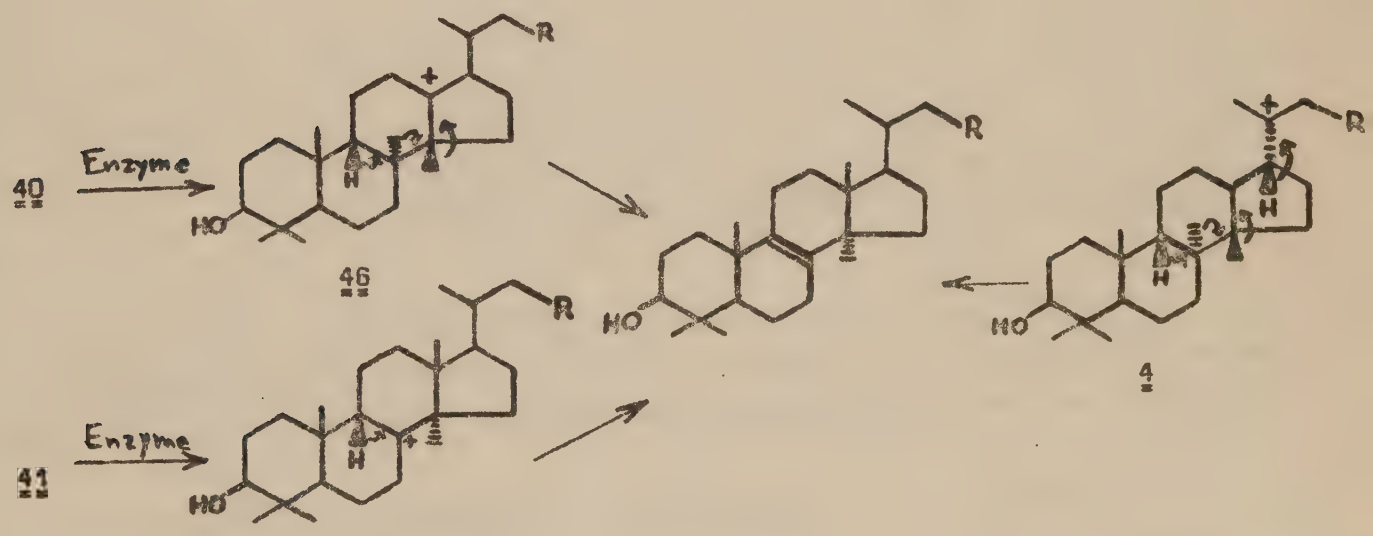
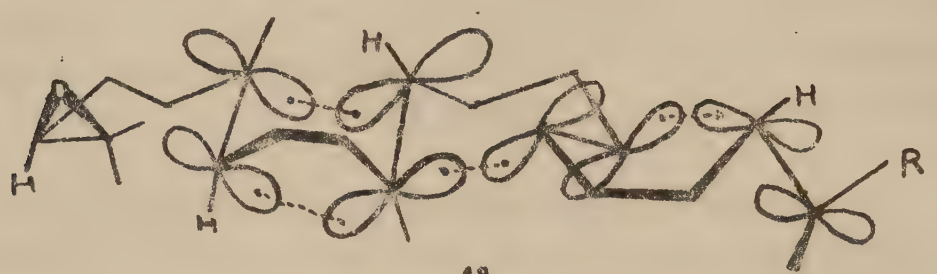


fig. 11

Une manière de rendre compte du rôle de l'enzyme, consiste à lui faire maintenir l'Epoxy-squalène 48, de manière à favoriser le recouvrement maximum des orbitales π, pour permettre la formation des liaisons σ du stérol, et à discuter les interactions (fig. 12).



48

Interaction: époxyde Δ6 Δ10 Δ14 Δ18

permet attaque SN2 de Δ6 sur C2

Recouvrement maximum si forme bateau

plans nodaux perpendiculaires

fig. 12

1 - 5. La Biosynthèse du Cholestérol à partir du Lanostérol.

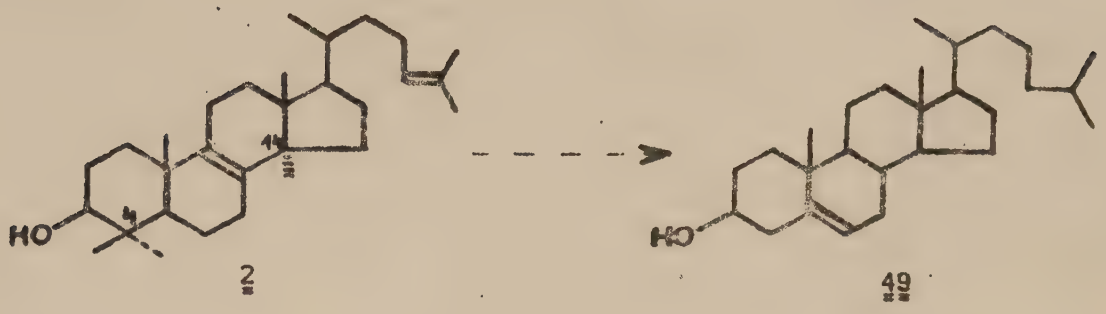
Le fait que la biosynthèse du Lanostérol 2 ait suscité des travaux d'une telle importance, s'explique par son rôle de précurseur du Cholestérol 49 et des stéroïdes. Quatre revues existent sur ce sujet (30) (31), (31 bis) (31 ter).

La transformation du Lanostérol 2 en Cholestérol 49 implique trois phases (fig. 13) :

1°/ Remplacement des groupes méthyles en C_4 et C_{14} par des atomes d'hydrogène.

2°/ Isomérisation de la double liaison Δ8 en Δ5.

3°/ Saturation de la chaîne latérale.



2 49

fig. 13

BLOCH et coll. ont montré par marquage isotopique (32), (33), (34) que le méthyle-14 est éliminé le premier : en effet, ils ont isolé un intermédiaire " Diméthyl-4,4' cholestadiène-8,24 ol-3β " 51, la position de la double liaison étant prouvée par comparaison avec les isomères Δ7, Δ8, Δ8(14), préparés par synthèse partielle. De plus, lorsque les méthyles-4,4', 14α sont marqués avec du ^{14}C ils libèrent, lors de la dégradation, du $^{14}CO_2$, suggérant une séquence oxydative du type : $CH_3 \longrightarrow CH_2OH \longrightarrow CHO \longrightarrow COOH \longrightarrow CO_2$. Un acide β, γ-éthylénique est connu pour se décarboxyler facilement. Mais la dégradation enzymatique exige de plus que la double liaison soit en position 8(9), puisque AKHTAR et coll. (35) ont mis en évidence un intermédiaire " Diméthyl-4,4' cholestadiène-8,14 " 50. Cet intermédiaire confirme que l'élimination du méthyle-14α implique l'oxydation de la position 15 (36), (37).

L'origine de l'H-14α a été attribuée à l'action d'une réductase spécifique de la double liaison-14(15), et proviendrait de l'H-4 du NADPH alors que l'H-15 proviendrait d'une source de protons (38). (fig. 14).

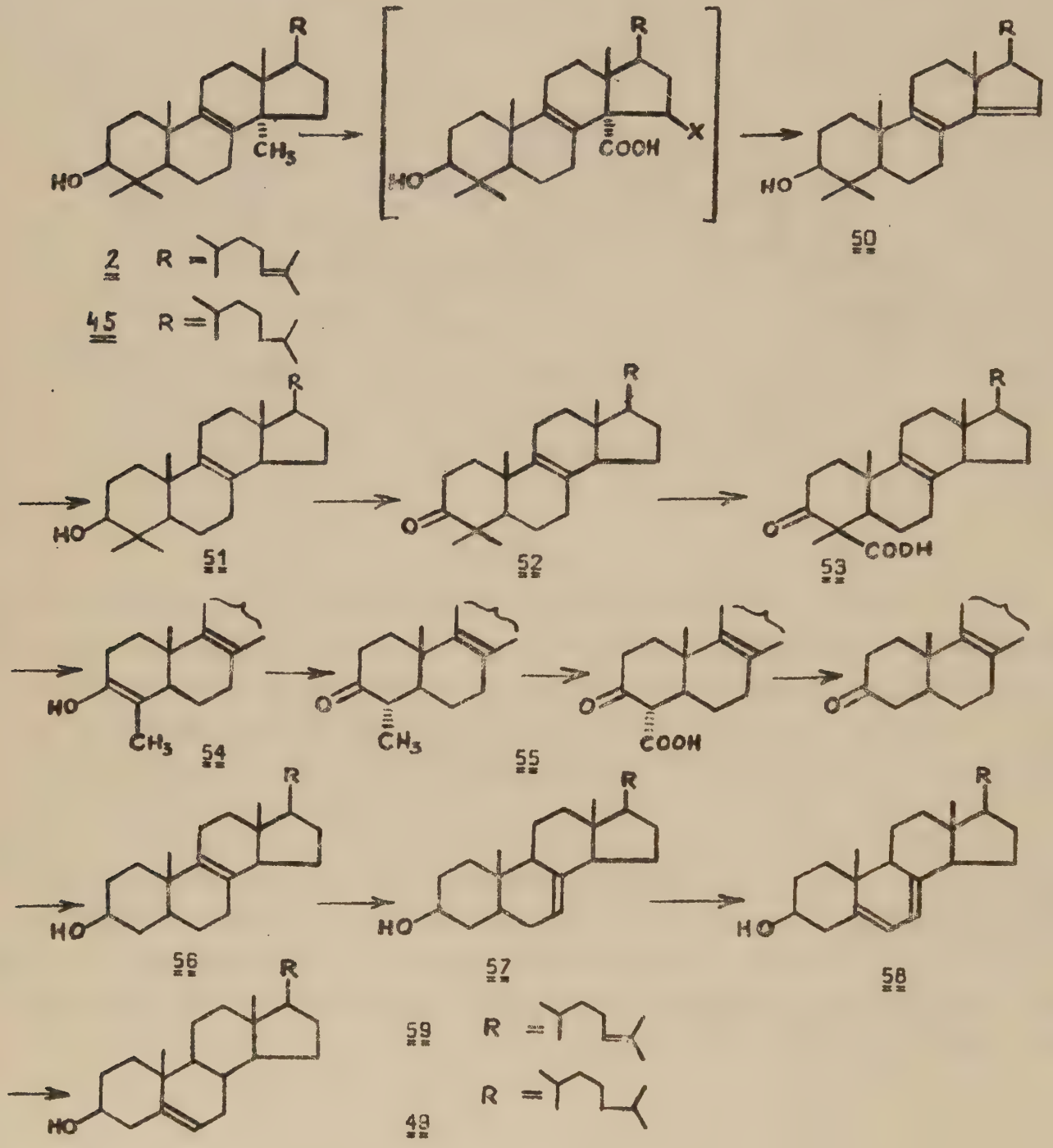
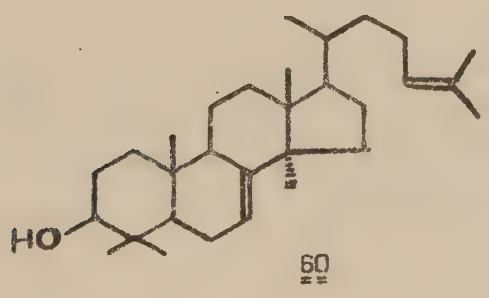


fig. 14

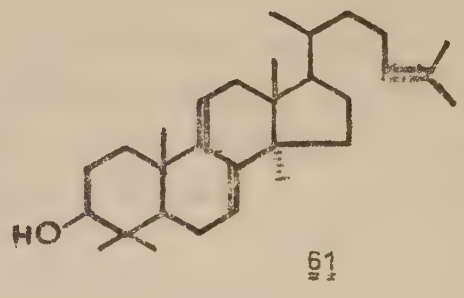
L'élimination des méthyles 4 et 4' s'effectue de la manière suivante : il est probable que le méthyle-4β est éliminé le premier à partir de la cétone-3 52, par décarboxylation du β-céto-acide 53. L'α-méthyl-cétone obtenue 55 peut s'équilibrer via l'énol 54, aussi est-il difficile de prouver l'ordre d'élimination des méthyles 4 et 4'. GAYLOR et DELWICHE (38 bis) ont montré que le processus s'effectue spécifiquement à partir de l'un ou l'autre des deux méthyles, ce que confirme l'existence de stérols animaux et végétaux ayant un seul méthyle en 4.

L'étape suivante est une isomérisation de la double liaison 8(9) de 56 en position 7(8) 57. Par incubation avec un homogénat de foie de rat en milieu basique " anaérobie " la transformation s'arrête à 57. En milieu " aérobie " il y a oxydation en diène-5,7 58 puis, réduction de la liaison 7(8) du diène par le NADPH, qui fournit la double liaison en position Δ5 59. Le mécanisme enzymatique de ces réactions reste très mal connu.

L'étape de réduction de la double liaison-24(25) du Desmostérol 59 qui avait été supposée prendre place en dernier lieu reste mal connue. On sait seulement que dans le foie de rat le Desmostérol 59 ou le Dihydrolanostérol 45 ne sont pas des intermédiaires de la biosynthèse du Cholestérol. Dans la peau de rat, interviendrait le Δ7,24 lanostadiénol 60 comme produit de cyclisation du squalène à la place du Lanostérol 2. Comme d'autre part " l'Isocholestérol " (mélange de Lanostérol, d'Agnostérol 61 (Δ7,9,24 lanostatriènol), et de leurs dérivés hydrogénés en 24(25))incorpore mieux l'activité de l'Acétate-^{14}C dans le foie de rat que le Lanostérol pur, l'hypothèse a été faite d'un effet " synergétique " de l'Agnostérol, (peut être du à sa ressemblance au Δ7,24 lanostadiénol peut être présent comme contaminant (30)). (fig. 15).



60



61

fig. 15

1 - 6. Biosynthèses de Stéroïdes non issus du Lanostérol.

Dans les tissus de mammifères, il est à peu près admis qu'il y a d'abord départ de méthyle-14α . Mais dans les végétaux, ont été isolés, d'une part, des produits ayant un cyclopropane-9,10 qui ont perdu un méthyle 4 et gardent un méthyle-14α :· Cycloeucalénol 62 et Cyclobuxine 63 (dans ce cas l'absence de double liaison 8(9) rend peut être plus difficile l'oxydation-décarboxylation du méthyle-14α), et d'autre part, la Macdougalline 64 qui a gardé un méthyle-14α et perdu les 2 méthyles-4,4' (30). (fig. 16).

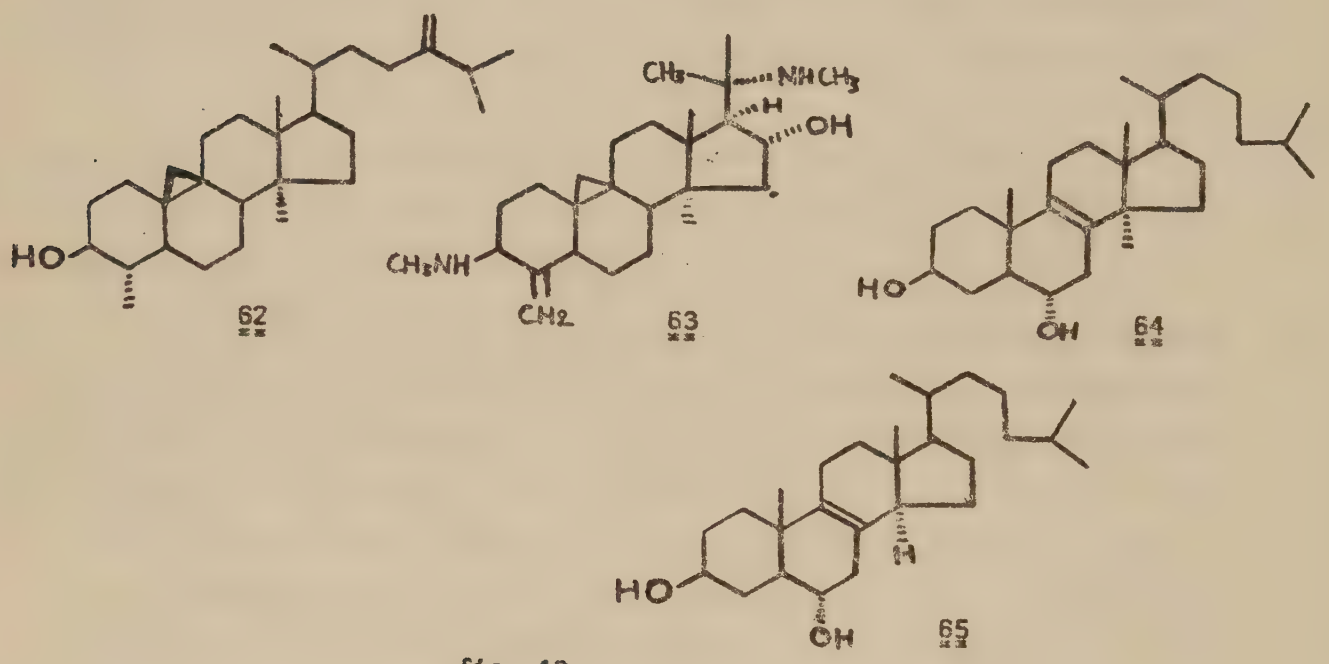
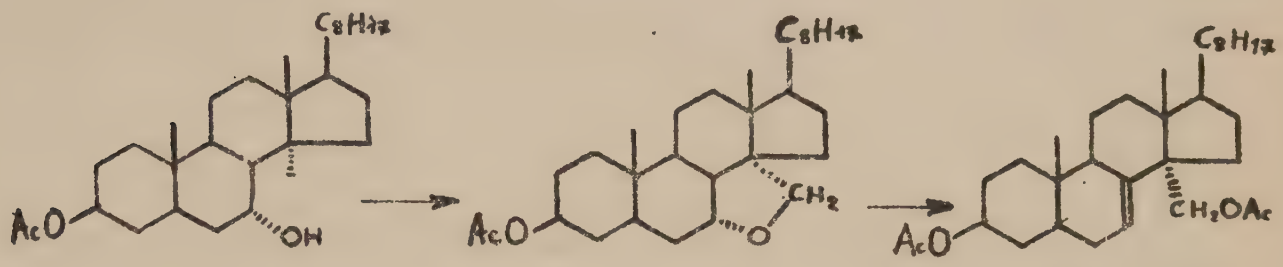


fig. 16

Le cas particulier de la Macdougalline 64 a suscité diverses hypothèses (39) : c'est peut être une irrégularité biosynthétique, mais aussi un intermédiaire de la biosynthèse du Peniocérol 65. Comme de plus les méthyl-14α stérols ont été mis en évidence " in vitro " en tant

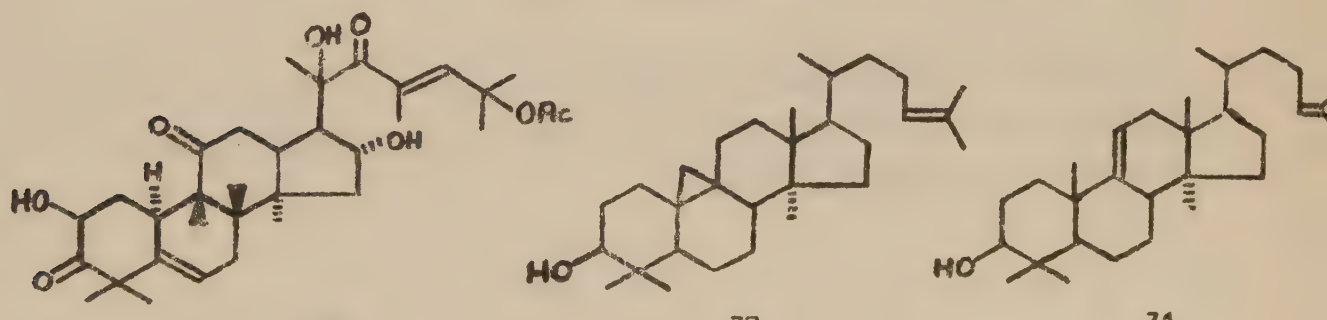
que précurseurs du Cholestérol (40), il devenait nécessaire, pour résoudre le problème, d'accéder par synthèse aux méthyle-14α stéroïdes, et aux produits d'oxydation du méthyle-14α . C'est ce qui a amené PETTIT et coll. (39) à synthétiser, puis fonctionnaliser le méthyle-14α , à partir d'un OH-7α 66 par action du tétracétate de plomb. (fig.17).



66 67 68

fig. 17

Très récemment l'étude de la biosynthèse de la Cucurbitacine B 69 par marquage isotopique (41) a montré que ce composé dérive soit du Cycloartén[ol] 70, soit du Parkéol 71 mais pas du Lanostérol. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse(42) que le Cycloarténol serait le remplaçant du Lanostérol dans la biosynthèse des stérols végétaux. Le mode de formation du Cycloarténol est, du reste, le même dans la pomme de terre et la courge (43). (fig. 18).



69 70 71

fig. 18

Enfin les expériences de BARBIER et coll. (43 bis) sur la biosynthèse de l'Acide éburicoïque par Polyporus Sulphureus confirment que le Lanostérol peut être un précurseur des phytostérols " in vivo " comme NES et coll. l'avaient prouvé " in vitro " (43 ter). Ces résultats montrent la difficulté de généraliser trop vite les schémas biogénétiques.

1 - 7. Conclusions.

Cet exposé sommaire, de quelques travaux relatifs à la biosynthèse des stérols animaux et végétaux montre le rôle grandissant de la Chimie Organique dans ce domaine. Les apports essentiels sont les suivants :

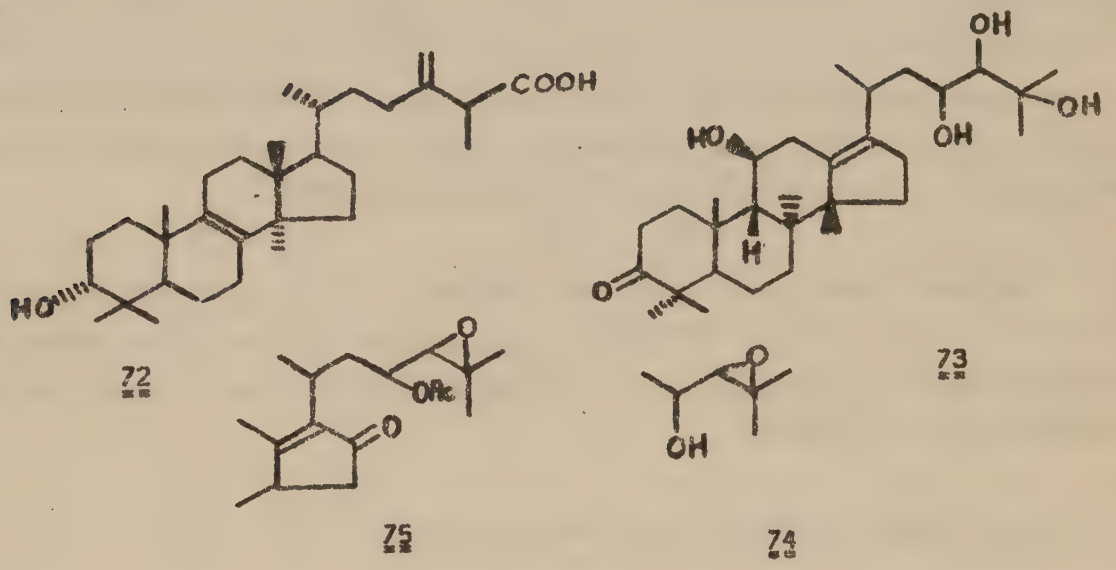
1° - La connaissance des mécanismes réactionnels de la Chimie Organique joue un rôle essentiel pour parvenir à celle des mécanismes enzymatiques des réactions de biosynthèse. Chaque fois qu'une réaction, ou qu'un mécanisme est contraire aux lois de la Chimie Organique, il y a lieu d'être extrêmement prudent dans l'interprétation des faits.

2° - La vérification expérimentale des schémas de biosynthèse nécessite souvent de disposer d'intermédiaires qui doivent être préparés par synthèse totale ou partielle. Ceci pose parfois des problèmes difficiles lorsqu'il s'agit d'obtenir les intermédiaires entre les triterpènes tétracycliques et les stérols.

3° - Les schémas de biosynthèse ont inspiré très récemment deux synthèses totales, particulièrement élégantes, celle du Dihydrolanostérol(25) et celle du Pentanorisoeuphol (24).

2 - IMPORTANCE PHYSIOLOGIQUE DES TRITERPENES

Les propriétés physiologiques des hormones stéroïdes ont suscité de nombreux efforts en vue de leur accès par synthèse totale ou partielle. Par contre, les triterpènes ne semblent pas avoir un rôle physiologique important, sinon par le fait qu'ils sont précurseurs des stérols et hormones. Les Cucurbitacines 69 paraissent néanmoins posséder une action anticancéreuse (44) tandis que les Acides Fusidique 5, Helvolique 6, Polyporénique A 72, Sulphurénique 28 et la Céphalosporine P_1 7, jouissent de propriétés antibiotiques (45).



72 75 73 74

fig.19

De même des triterpènes isolés de Alismatis Rhizoma, les Alisols A 73, B 74 C 75 auraient des propriétés hypocholestérolémiantes (46). (fig. 19).

3 - SYNTHESES DES TRITERPENES

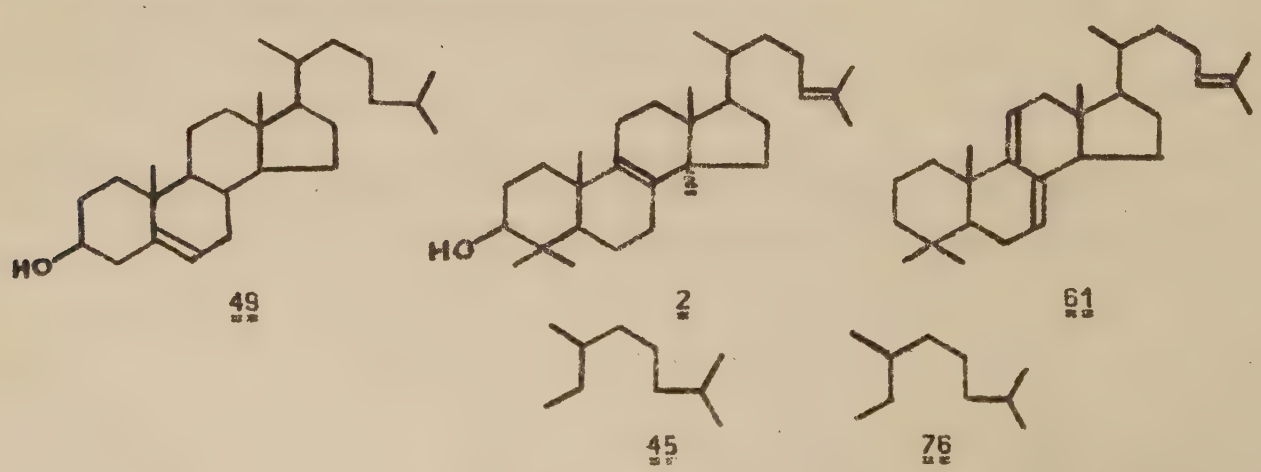
La structure des triterpènes est semblable à celle des stéroïdes, il est d'ailleurs souvent possible de dégrader les triterpènes tétracycliques en stéroïdes. Toutefois, l'expérience acquise dans la synthèse des stéroïdes, si elle est nécessaire, est loin d'être suffisante pour résoudre les problèmes posés par l'accès aux divers triterpènes.

En effet, le nombre d'étapes à enviseger est beaucoup plus grand, et les problèmes stérèochimiques plus complexes. La difficulté majeure est d'introduire des méthyles angulaires dans des positions souvent très encombrées : elle a été résolue grâce au procédé d'hydrocyanation perfectionné par NAGATA et coll. (47) qui permet, en raison de la linéarité du nitrile, d'introduire des substituants angulaires à partir d'une cétone éthylénique, en des positions très encombrées, mais aussi grâce au développement des méthodes de formation et de rupture de cyclopropanes.

La plupart des synthèses existantes sont des synthèses formelles, à partir d'un substrat lui-même obtenu par synthèse totale, mais celles de type biogénétique du Lanostérol et de l'Isoeuphol ouvrent certainement une voie infiniment plus élégante.

3 - 1. Synthèses de triterpènes tétracycliques.

1/ Synthèse du Lanostérol 2 (de l'Agnostérol 61, du Lanostènol 45, du γ-lanostérol 76) (48), effectuée en 1957 à partir du Cholestérol 49, obtenu lui-même par synthèse totale (49) en 1952. (fig. 20).



49 2 61

45 76

fig. 20

Cette synthèse qui sera étudiée plus en détail ultérieurement est la première corrélation entre stéroïdes et triterpènes tétracycliques. Elle montre l'identité des configurations absolues des deux groupes.

2/ Synthèses de type biogénétique du Dihydro-Δ_7 et Δ_8 lanostérol (28) et du Pentanorisoeuphénol 42 (27) à partir du Squalène précyclisé. (cités p13)

3/ Synthèse du Cycloarténol 70 à partir du Lanostérol 2 (50).

Le procédé consiste à photolyser le nitrite 11-β 77 qui donne le dérivé oximino-19 78, lui-même déshydraté et réduit en amine insaturée 79. Par désamination, on obtient le diol 80, puis le Cycloarténol 70. (fig. 21).

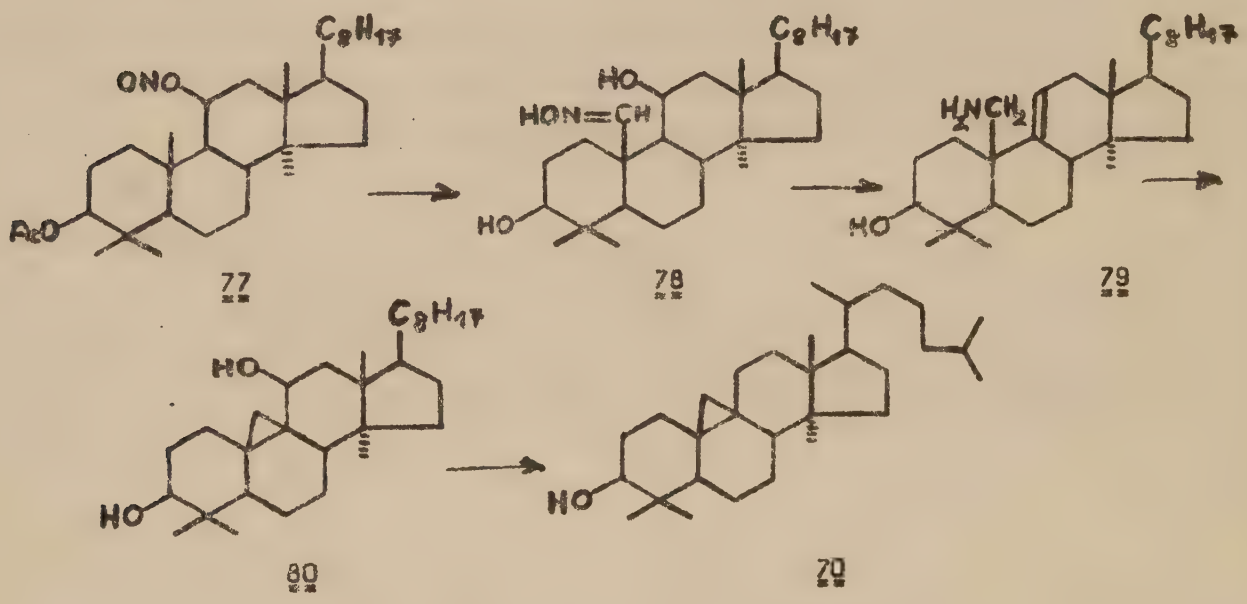


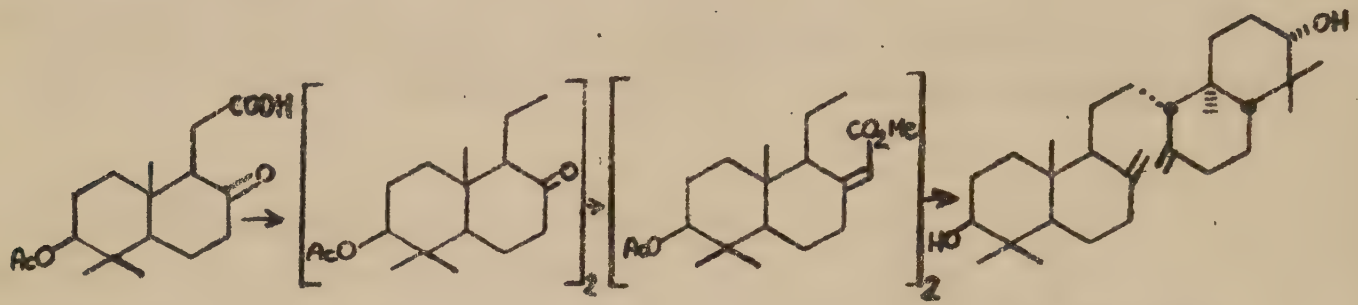
fig. 21

4/ Synthèse des Onocérines.

Le fait que ces composés soient symétriques a permis plusieurs synthèses assez simples.

a) Synthèse de l'α-onocérine 84 (51).

Elle a été effectuée par couplage anodique de l'acide (préalablement dédoublé après synthèse totale) 80 qui fournit la dione 81. L'Acétate-d'α-onocérine 83 est obtenu par hydrolyse et décarboxylation de l'ester intermédiaire 82 (fig. 22).

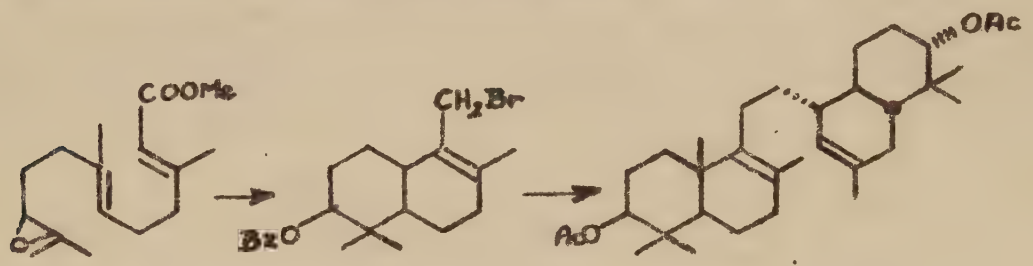


80 81 82 83 (AcO) 84

fig. 22

b) Synthèse de la β-onocérine 87 (52).

La cyclisation acido-catalysée de l'époxyde 85 fournit l'intermédiaire 86. Le couplage par le magnésium du bromure allylique optiquement actif 86 fournit la (+) β-onocérine diacétate 87 (fig. 23).

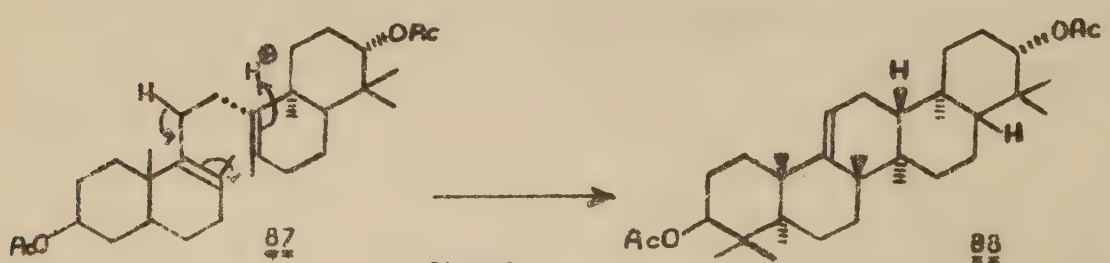


85 86 87

fig. 23

c) Synthèse de la γ-onocérine (produit non naturel) (53).

Le traitement par un acide dans l'anhydride acétique de la (+) β-onocérine diacétate 87 fournit la γ-onocérine diacétate 88 pentacyclique (fig. 24).



87 88

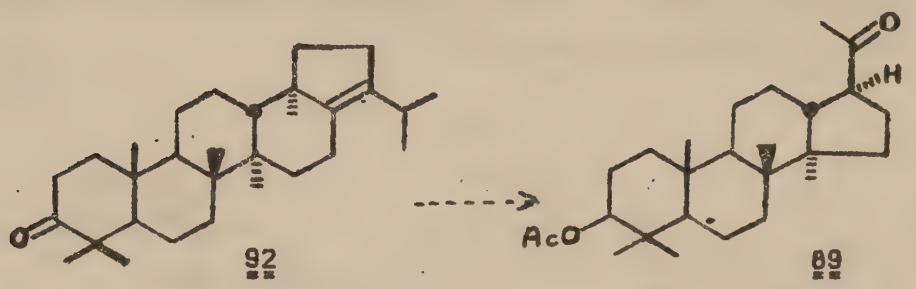
fig. 24

d) Synthèses des squelettes du type Onocérine.

En relation avec les synthèses précédentes, un certain nombre de travaux préparatoires concernant l'accès à divers squelettes du type Onocérine sont décrits dans les références (54) (55) (56) (57).

e) Synthèses de squelettes Dammarane (58).

Par dégradation du cycle E de l'Hopenone-I 92, dont la synthèse totale est indiquée plus loin, il a été possible de préparer :
" l'Acétoxy-3β hexakis nor-dammarane-20 one " 89 . (fig. 25).

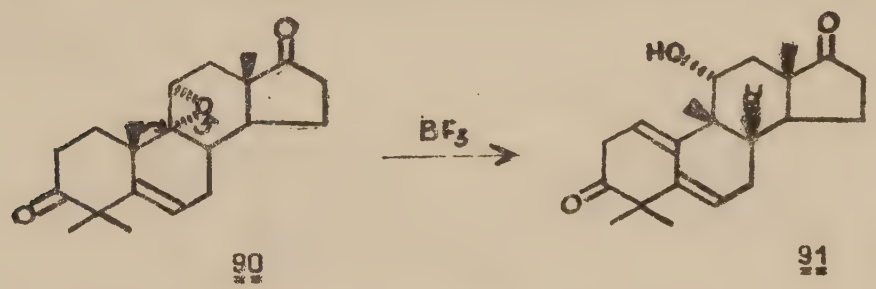


92 89

fig. 25

f) Progrès vers la synthèse des Cucurbitacines (59).

Il a été possible d'effectuer la migration du méthyle 10β 90 en position 9β 91 par réarrangement d'un époxyde-9α , 11α , en favorisant cette réaction par la présence d'une double liaison en position-5,6 qui permet de développer un carbocation allylique (fig. 26).



90 91

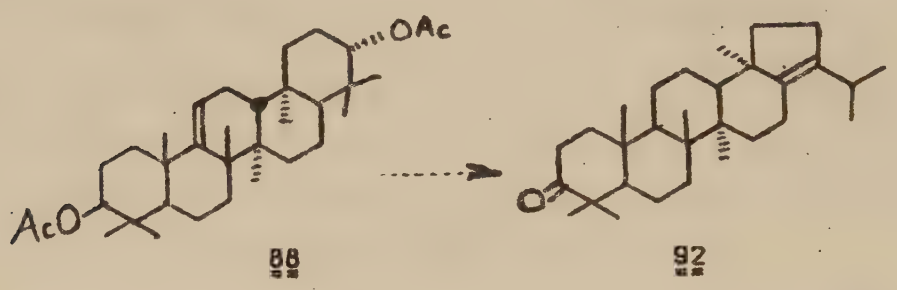
fig. 26

3 - 2. Synthèses des triterpènes pentacycliques.

A - Synthèses à partir des Onocérines.

a) Synthèses de l'Hopénone-I 92.

L'Hopénone-I 92 qui avait été obtenue à partir de la γ-onocérine 88 dès 1955 (53) a aussi été obtenue en 1958 (60) et 1959 (61) par cyclisation des α et β-onocérines diacétates. Ces précurseurs ayant été obtenus par synthèse totale, la synthèse totale formelle de l'Hopénone-I 92 est donc réalisée (fig. 27).

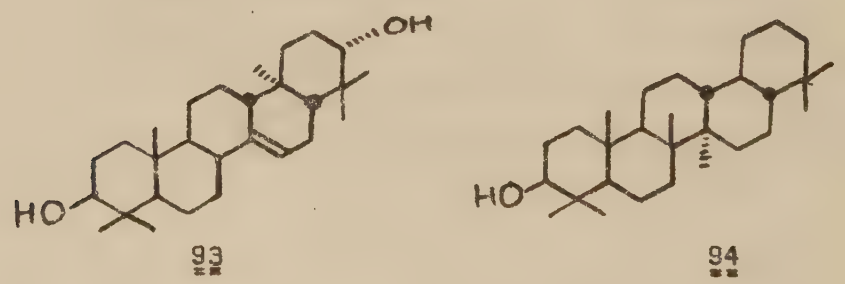


88 92

fig. 27

b) Synthèse du Serratènediol 93 et du Tetrahymanol 94.

Par cyclisation des Onocérines ont été obtenus le Serratènediol 93 en 1964, (62) puis le Tetrahymanol 94 en 1965 (63) par TSUDA et coll. (fig. 28).



93 94

fig. 28

c) Synthèse du Fernadiène-7,9(11) 97 et du Fernène-8 98 (64)

A partir de l'α-onocérine 84, par cyclisation en γ-onocérine 83, élimination d'une fonction alcool 95 et déshydratation de l'autre on obtient l'intermédiaire 96 qui se réarrange en Fernadiène-7,9(11) 97. La réduction de BIRCH, par le lithium dans l'éthylamine de 97, fournit le Fernène-8 98 (fig. 29).

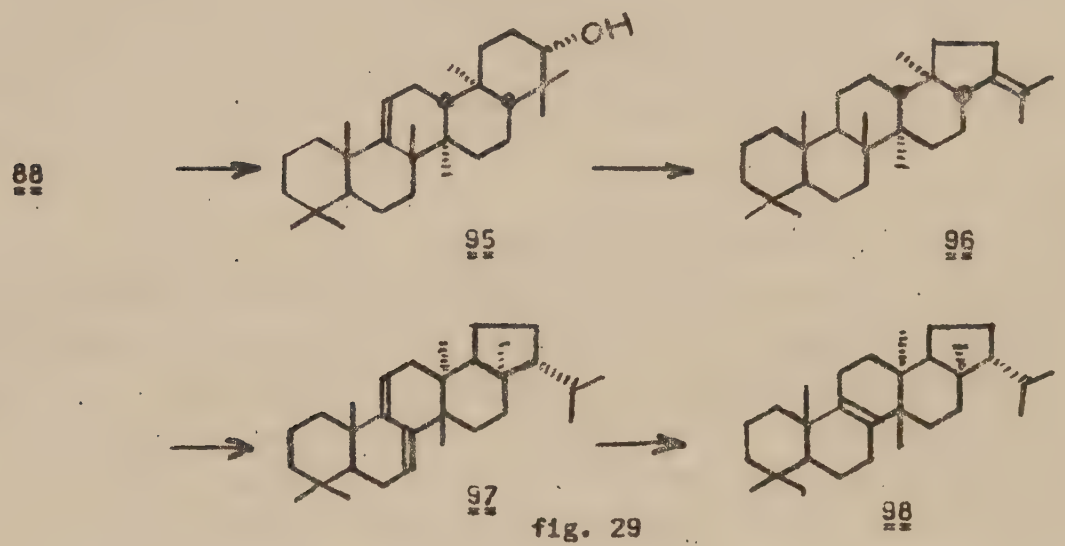


fig. 29

B - Synthèse de la β-Amyrine 1 et analogues.

a) Synthèse de l'Oléanadiène-11,13(18) 102.

A partir du (+) Ambreinolide 99 COREY et coll. ont obtenu selon un schéma AB + DE ⟶ ABDE ⟶ ABCDE, l'Oléanadiène-11,13(18) 102 (65), mais cette synthèse souffre de mauvais rendements aux étapes finales (fig. 30).

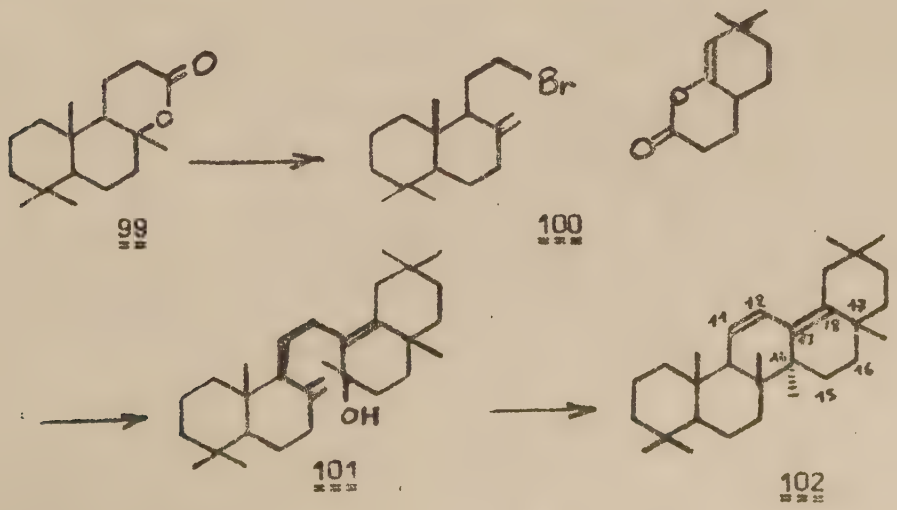
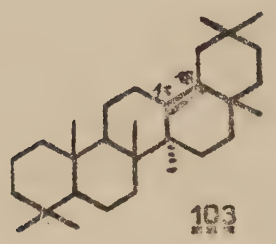


fig. 30

b) Synthèse de l'Oléanène-13(18) 103 (δ-amyrène)

D'une manière analogue l'Oléanène-13(18) 103 a été obtenu par synthèse totale par deux équipes en 1962 et 1964 (66) (67) (fig.31).



103

fig. 31

c) Synthèse de la β-Amyrine 1.

BARTON et coll. sont parvenus a synthétiser la β-Amyrine (68) à partir du δ-Amyrène 103 dont nous venons de décrire la synthèse totale La synthèse totale formelle de la β-Amyrine est donc ainsi effectuée: Le δ-Amyrène 103 est transformé en plusieurs étapes en Oléanène-12 (β-Amyrène) 104. 104 est hydroxylé en 11α 105 et la photolyse du nitrite-11α 106 fournit l'Hydroxy-11α oximino-1 oléanène-12 107, transformé ensuite en Oléanène-12 one-1 108. 108 a été converti en plusieurs étapes en Oléanène-12 one-3 109 qui est réduit en β-Amyrine 1. (fig. 32).

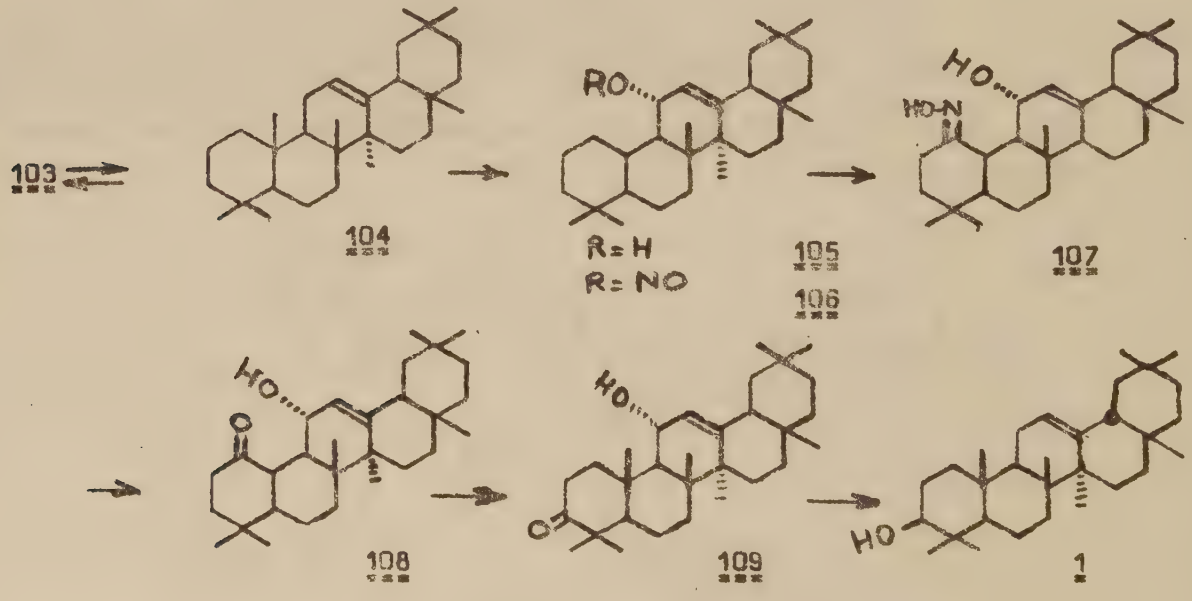


fig. 32

C - Synthèse du Taraxérol 112 et du Multiflorénol 114.

AGATA et coll. (59) sont parvenus à effectuer un réarrangement de squelette défavorisé énergétiquement, qui ouvre une voie intéressante de synthèse de divers triterpènes des groupes "Ursane" et "Hopane". A partir du dérivé 110, obtenu facilement par oxydation de la β-Amyrine 1, ils forment, par action d'eau oxygénée en présence d'acide, l'Epoxy-11α,12α taraxérol 111 relativement moins stable, qui conduit au Taraxérol 112. Traité par le chlore dans un mélange d'acide acétique-chlorure de méthylène, 111 fournit le dérivé 113 énergétiquement défavorisé qui est ensuite transformé par des procédés classiques en Multiflorénol 114. (fig. 33).

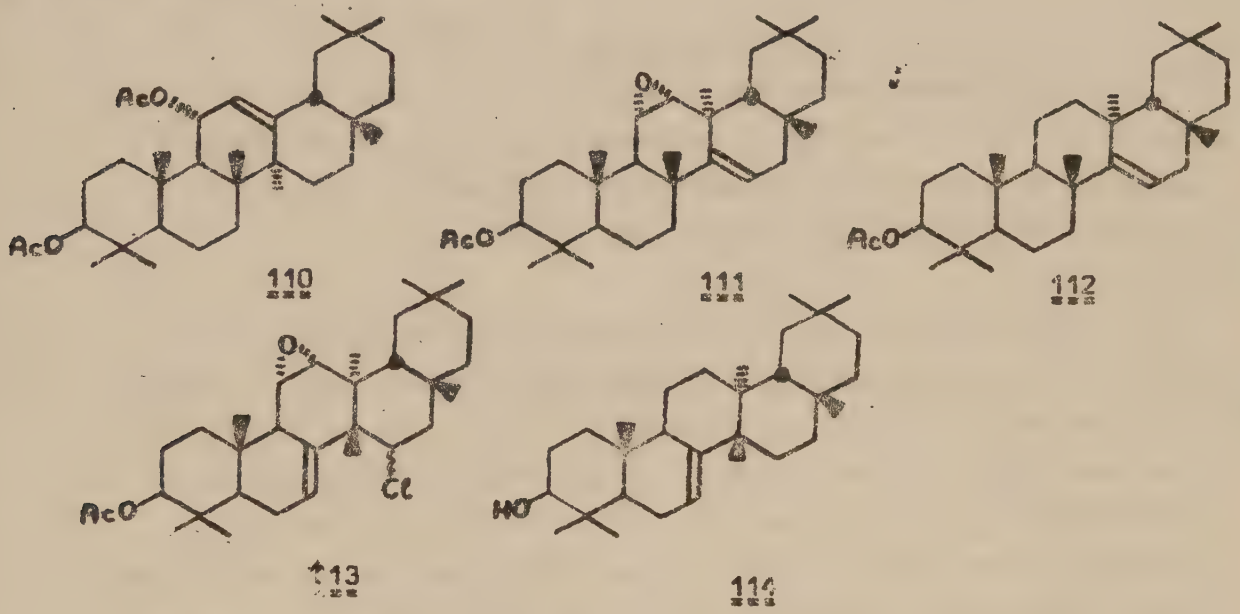


fig. 33

D - Synthèses totales des triterpènes pentacycliques.

Deux synthèses totales, celles du D.L. Germanicol 117 (70) et de la D.L. Alnusènone 138 (71) ont été effectuées très récemment. La première résulte de la collaboration des équipes de R.E. IRELAND et de W.S. JOHNSON, la seconde est due à IRELAND et coll.. Ces synthèses sont les premiers succès d'un programme de recherches, qui vise l'obtention de divers triterpènes pentacycliques, par l'intermédiaire de " synthons " (72) polyvalents. L'étape-clef d'introduction du méthyle-17β à la jonction des cycles D et E a, dans le premier cas,

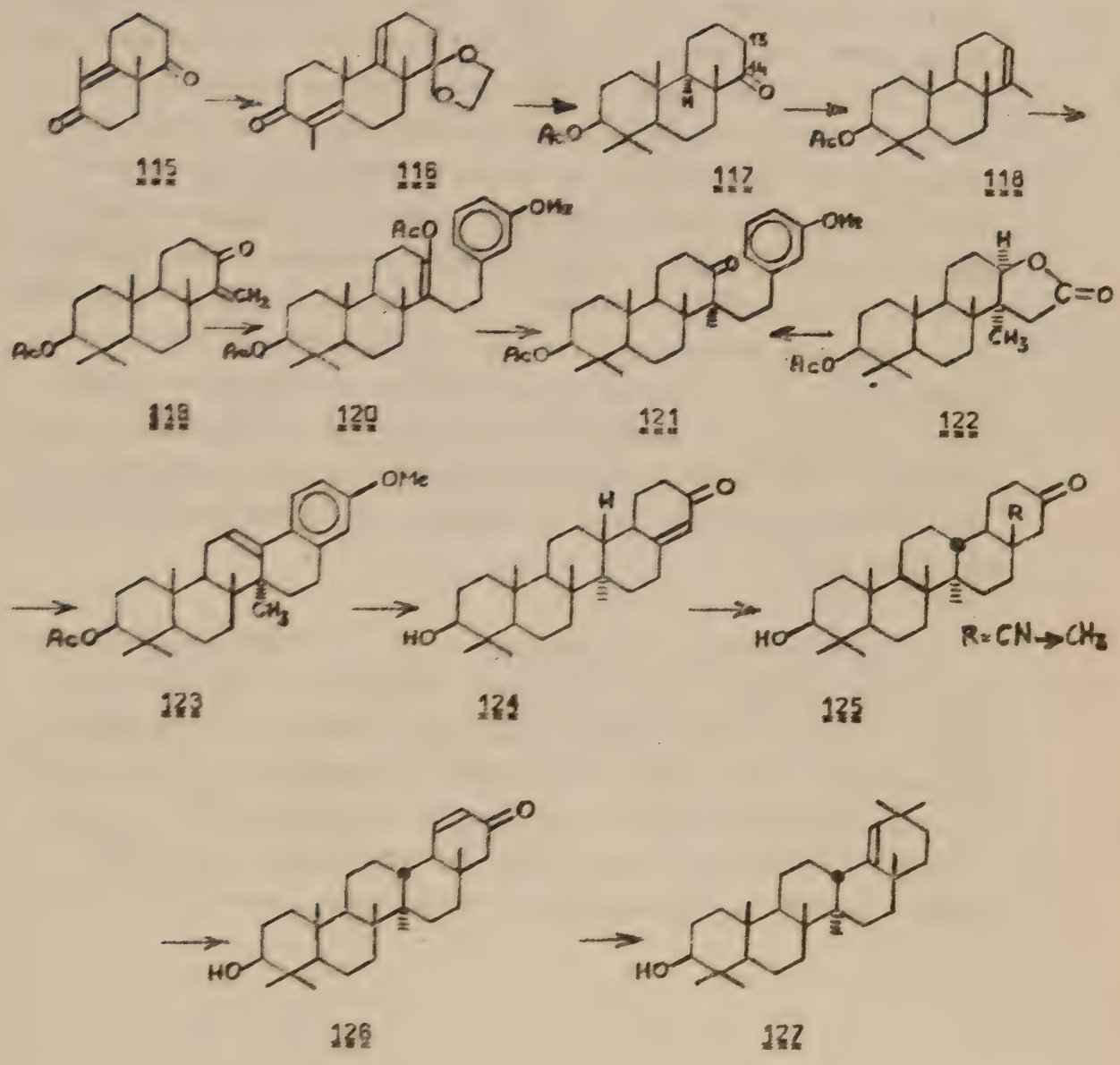
été franchie grâce au procédé d'hydrocyanation de NAGATA (47) alors que, dans le second cas, c'est l'addition de cyclopropane sur une cétone éthylénique (74) suivie d'une rupture par le lithium dans l'ammoniac (75), qui a été utilisée. Les autres phases de ces synthèses sont en général des procédés classiques choisis très habilement, et qui montrent l'extrême efficacité des possibilités de la Chimie Organique. On trouvera dans deux exposés, (76), (77), les notions qui permettent de comprendre la " stratégie " de ces synthèses comportant un très grand nombre d'étapes.

a) Synthèse du (D.L) Germanicol 127 (70).

La première phase est la synthèse du tricycle ABC 117 commun à divers triterpènes : le procédé d'annelation de ROBINSON appliqué à 115 fournit l'intermédiaire 116 qui est méthylé et hydrogéné pour aboutir au tricycle ABC 117.

Les positions 13 et 14 du tricycle 117 sont alors modifiées de manière à permettre l'addition des cycles D et E : l'addition de méthyl-lithium sur la cétone-14 117 suivie de déshydratation fournit un méthyle allylique 118 qui est photooxydé en cétone méthylénique 119. L'addition-1,4 de chlorure d'anisyle conduit à l'acétate d'énol 120. Ce dernier, après méthylation en 14α par le méthyl-lithium, fournit la cétone-13 121 qui est cyclisée par l'acide polyphosphorique en intermédiaire pentacyclique ABCDE 123. La cétone-13 121, a pu être aussi obtenue à partir du tricycle 117, via la lactone 122, qui peut elle même, être obtenue à partir de l'Euphol. La dernière phase consiste à transformer le cycle E du pentacycle ABCDE : la réduction de BIRCH de 123 fournit la cétone éthylénique 124 qui permet d'introduire le méthyle angulaire 17β par hydrocyanation suivie de réduction du nitrile (47) 125. Par bromation,

débromation de 125, on obtient la cétone éthylénique 126, qui par diméthylation, conduit au (D.L) Germanicol 127 (fig. 34).



115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127

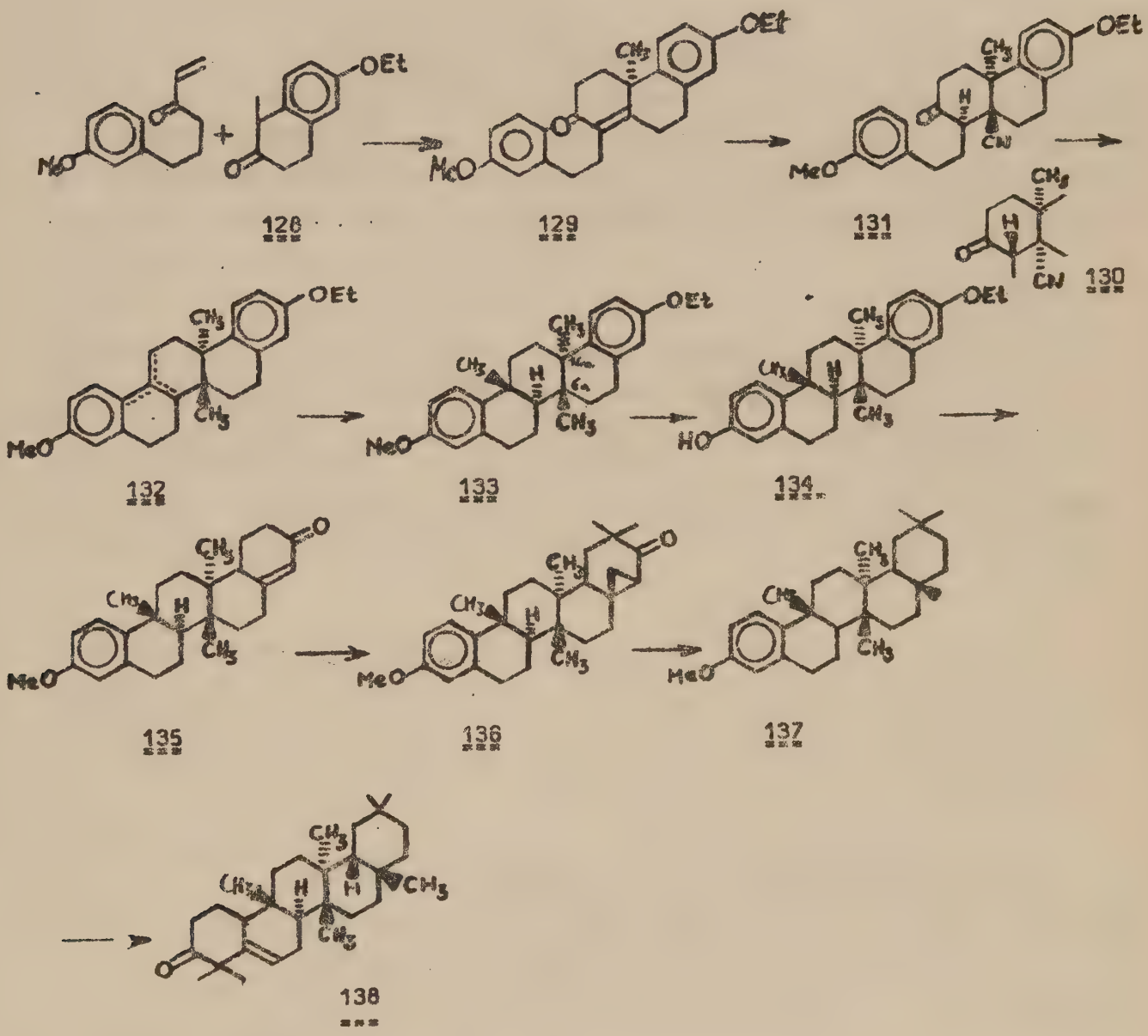
fig. 34

b) Synthèse de la D.L. Alnusènone 138 (71).

Les travaux préliminaires qui ont permis cette synthèse (78) (79) (80) (81) ont conduit . leurs auteurs à choisir comme intermédiaire le diéther pentacyclique 133. Comme ce n'est pas la structure pentacyclique, mais essentiellement l'introduction des méthyles angulaires C-6a et C-14a trans qui pose des problèmes difficiles, il a paru utile d'effectuer cette phase au début sur le précurseur tricyclique 129. L'hydrocyanation de la cétone éthylénique 129 fournit selon le procédé de NAGATA (47) soit l'isomère cis 130, en milieu aprotique, soit l'isomère trans 131 moins stable, en milieu protique (produit cinétique). Le traitement par l'iodure de méthyl magnésium de la trans-cyano-cétone 131 (la réaction de WITTIG ne donne rien) suivie de déshydratation, et de la réduction du nitrile en méthyle fournit un mélange de composés éthyléniques 132. La cyclisation par l'acide p-toluène sulfonique fournit le diéther trans-anti-trans pentacyclique voulu 133, avec un rendement de 31 % à partir de la tétralone 128.

L'intermédiaire pentacyclique 133 est déméthylé sélectivement et le monoéther obtenu 134 après réduction par la réaction de BIRCH fournit la cétone éthylénique 135. L'addition 1-4 de méthyle n'était pas possible dans ce cas (82), l'introduction du méthyle-4α a été faite par emploi de la réaction de SIMMONS-SMITH (74) sur l'alcool allylique 3β issu de 135. Le cyclopropane obtenu est orienté du côté de la face β par l'OH-3β puis l'alcool est oxydé

en cétone, qui est ensuite diméthylée en position α 136 en milieu basique. Le cyclopropane est ensuite coupé par le lithium dans l'ammoniac (75). L'étape finale de réduction de la cétone-3 très encombrée fournit, mais avec un très mauvais rendement, l'intermédiaire 137 qui est transformé par réaction de BIRCH modifiée (83) en (D.L) Alnusènone 138 (fig. 35).



126 129 131 130

132 133 134

135 136 137

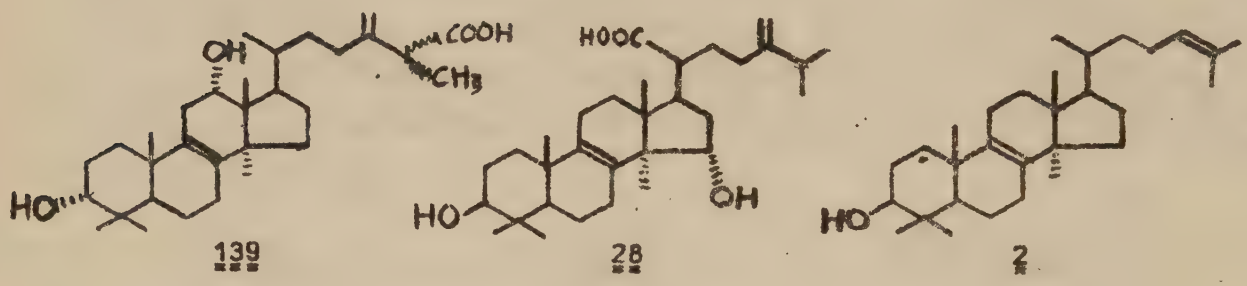
138

fig. 35

4 - POINT DE DEPART DE NOS TRAVAUX.

4 - 1. But de nos travaux.

Parmi les acides triterpéniques jouissant de propriétés antibiotiques dévouverts dans les extraits de différentes souches de champignons, l'Acide Polyporénique A 139 (84) et l'Acide Sulphurénique 28 (15) ont une structure voisine du Lanostérol 2. La synthèse de celui-ci a été publiée en 1957 par BARTON, WOODWARD et coll. (48). (fig.36).



139 28 2

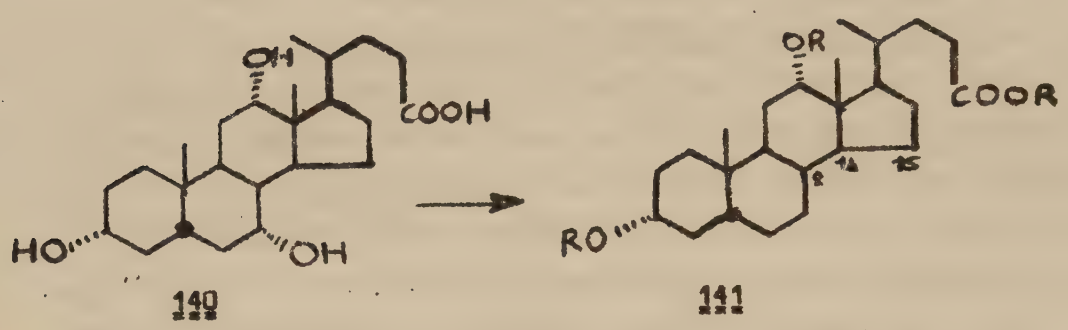
fig. 36

Le squelette du Lanostérol a été synthétisé à partir du Cholestérol 49 tandis que la chaîne latérale a été obtenue à partir de l'intermédiaire 140 résultant de la dégradation chromique du Lanostérol (48). Le Cholestérol ayant été obtenu par synthèse totale (49) ceci constitue donc une synthèse totale formelle du Lanostérol (fig.38)

Tandis que FRIED et coll. (85) dégradaient l'Acide Sulphurénique (28) et obtenaient ainsi une séquence d'hormones modifiées, le problème se posait d'effectuer une synthèse conduisant aux triterpènes tétracycliques du type du Lanostérol et visant particulièrement l'accès aux squelettes des Acides Sulphurénique 28 et Polyporénique A 139. Une première solution consistait à appliquer la synthèse décrite du Lanostérol 2 à partir du Cholestérol 49 (48). Il a paru plus intéressant de développer une nouvelle voie d'accès à partir de l'Acide Cholique 140. En effet, ce produit de départ assez peu coûteux présente l'avantage qu'une fois les fonctionnalisations voulues effectuées aux positions 8, 14 ou 15 141, il permet l'accès aux diverses hormones modifiées correspondantes par des réactions bien établies (synthèses d'hormones à partir des acides biliaires (86)). De plus, les méthyle-14α stéroïdes, Δ7 et Δ8(9), Δ8(14), Δ14(15) stéroïdes, etc. sont autant de substrats qui peuvent conduire aisément à des composés précurseurs du Cholestérol, donc des stéroïdes, au cours de sa biosynthèse à partir du Lanostérol, permettant des vérifications expérimentales très détaillées des schémas et mécanismes impliqués.

Dans l'optique définie ci-dessus, la fonction carboxyle-24 de l'Acide Cholique 140 permet la construction des diverses chaînes latérales. De plus, la présence de l'OH-12α facilite l'accès à l'Acide Polyporénique 139. Il reste alors à établir un schéma de synthèse polyvalent, à l'aide des indications précieuses que fournit la synthèse du Lanostérol (48), mais en adoptant une démarche différente. Accéder aux stéroïdes modifiés en 8, 14 et 15 impose, en effet, d'introduire d'abord le méthyle en 14α , par exemple, puis de transformer le cycle A soit en stéroïde,

soit en dérivé diméthyl-4,4' pour obtenir les squelettes triterpéniques. La synthèse de la chaîne latérale ne peut intervenir qu'en dernier lieu puisqu'elle réagirait lors des étapes de synthèse du squelette.(fig. 37);



140 141

fig. 37

4 - 2 Synthèse du Lanostérol.

Les principales étapes de la synthèse du Lanostérol (48) sont résumées ci-dessous (fig. 38).

1/ Introduction du groupe gem-diméthyl-4,4'.

Le Cholestérol 49, produit de départ, est oxydé en Cholestènone 142 qui fournit, par action de l'iodure de méthyle en présence de tertiobutylate de potassium, le dérivé diméthylé en position 4 143, avec un rendement de 60 %.

2/ Introduction du groupe cétone-15-ène-8(14).

Après réduction et acétylation de 143 le produit 144 obtenu est bromé allyliquement par la N-bromosuccinimide puis deshydrohalogéné par la collidine en diène-5,7 145. Le traitement acide de 145

conduit au diène-7,14 146,isomère de 145. L'acide monoperphtalique réagit sur 146 et, après hydrolyse, fournit le triol insaturé 147. Par déshydratation en milieu acide, 147 conduit à la cétone-15 ène 8(14) 148. Le rendement global en cétone-15 éthylénique 148 est de 6,5 %.

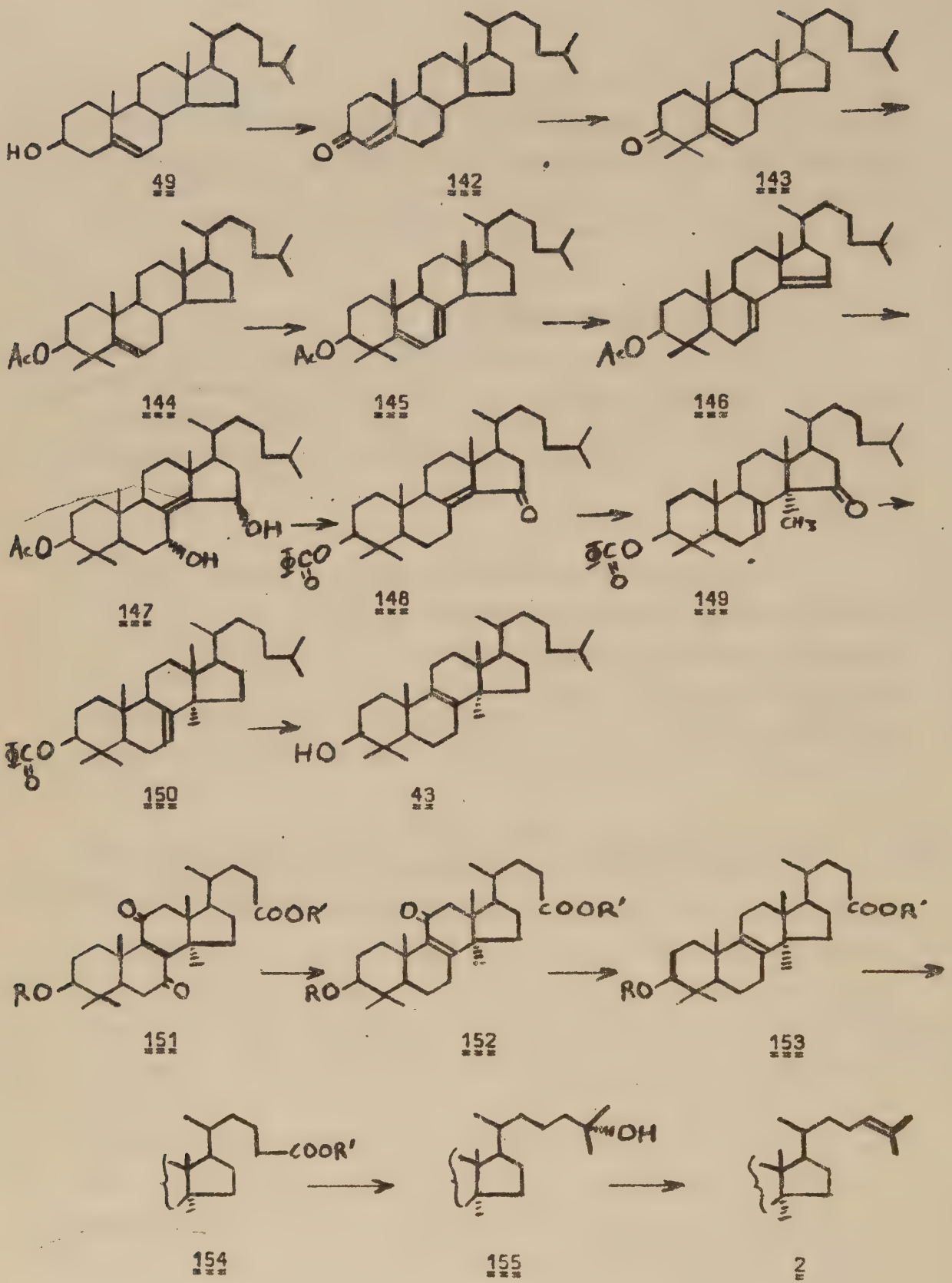
3/ Introduction du méthyle-14α .

Le méthyle 14α est introduit par action d'un grand excès (70 équivalents) d'iodure de méthyle en présence de tertiobutylate de potassium, après protection de l'OH-3 sous forme de benzoate stable en milieu basique. Le rendement en produit méthylé 149 est de 60 % environ.

4/ Isomérisation de la double liaison en position 8(9). La cétone-15, très encombrée, est réduite par action de l'hydrazine anhydre. La double liaison, après méthylation, se trouve en position 7(8), et est isomérisée en position 8(9), par action de l'acide chlorhydrique sec dans le chloroforme, à température ordinaire, avec un rendement faible de 25 % et conduit à 45.

5/ Synthèse de la chaîne latérale.

La chaîne latérale du Lanostérol a été synthétisée à partir d'un produit d'oxydation chromique du Lanostérol ayant un COOH-24 (fig. 38).



49 142 143 144 145 146 147 148 149 150 43 151 152 153 154 155 2

fig. 38

4 - 3. Plan des travaux :

Les titres des sept chapitres de cette thèse sont énoncés en fournissant brièvement la motivation des travaux auxquels ils correspondent.

Les étapes clefs de la synthèse du squelette des triterpènes tétracycliques sont inspirées de celle du Lanostérol et constituent les trois premiers chapitres.

Chapitre I - Introduction d'une fonction céto-15 ène-8(14), à partir de l'acide cholique.

Chapitre II - Introduction stéréospécifique d'un méthyle-14.

Chapitre III - Isomérisation de la double liaison 7(8) en position 8(9). Introduction du groupe diméthyle-4,4'.

La synthèse définitive des squelettes triterpène tétracycliques, impliquait à la suite des études préliminaires, de protéger convenablement les fonctions fragiles en milieu basique de l'intermédiaire céto-15 ène-8(14) le plus facile à obtenir, pour effectuer les réactions de méthylation angulaire par le procédé classique (48). Les tentatives effectuées sont résumées dans le chapitre suivant.

Chapitre IV - Transformation de l'Ethoxy- carbonyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle.

A cause des difficultés rencontrées pour réaliser les blocages indispensables en milieu basique, il a paru préférable d'étudier un procédé de méthylation angulaire ne nécessitant pas l'emploi d'une base forte :

Chapitre V - Introduction d'un méthyle angulaire par acidolyse de méthoxy-cyclopropanes.

Les difficultés qui sont apparues lors de l'étude de ces étapes, ont conduit à effectuer ces travaux essentiellement sur des modèles, dont l'accès a été grandement facilité par les propriétés d'un réactif d'oxydation mis au point dans notre laboratoire en 1967 : le Carbonate d'argent adsorbé sur Célite (87). Nous lui avons consacré un chapitre :

Chapitre VI - Oxydations sélectives en série biliaire par le Carbonate d'argent.

La facilité d'accès aux Δ8(14) céto-15 stéroïdes de la série A/B cis, dont la face α est encombrée, a conduit à quelques tentatives d'alkylation en 8β .

Chapitre VII - Essais d'introduction d'un substituant en position 8β.

C H A P I T R E I

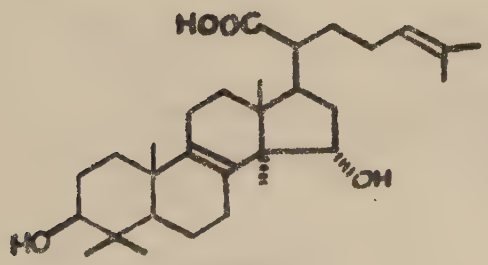
FONCTIONNALISATION D'UN STEROIDE EN POSITION 15. PREPARATION DE CETO-15 Δ 8(14) STEROIDES A PARTIR DE L'ACIDE CHOLIQUE

1 - SYNTHESES DE STEROIDES FONCTIONNALISES EN 15.

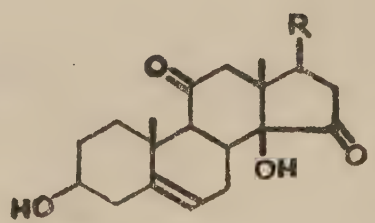
1 - 1. Stéroïdes Naturels oxygénés en position 15.

Les stéroïdes fonctionnalisés en position 15 à l'état naturel sont assez peu nombreux, et en dehors de l'Acide Sulphurénique 20, et de l'Acide Hydroxy-15α traméténolique 155 bis isolé des champignons Lensites trabea (87 bis), ce sont essentiellement des composés tels que la Digitogénine 156 (88), la Digacétigénine 157 (89), la Dihydrodiginigènone 158 (90), la Sarverogénine 159 (91), mais aussi des époxy-14β , 15β-stéroïdes du type Marinobufagine 160 qu Resibufogénine 161 (92), et des cétols du type Digiprogénine 181 a. (93 bis).

Ces composés ont tous donné lieu à des corrélations chimiques soit par dégradation, soit par synthèse avec les céto-15 ou hydroxy-15 stéroïdes : (fig. 38 Bis).



155 Bis



161

R = βAc - Isomère γ
αAc - Isomère α

fig. 38 bis.

1/ L'Acide Sulphurénique a été dégradé par FRIED (85) en divers stéroïdes fonctionnalisés en 15.

2/ La Digitogénine 156, premier stéroïde naturel hydroxylé en 15 découvert, a été dégradée, et sa structure a été reliée à celle de la Céto-15 dihydro progestérone 162. Ce dernier produit obtenu sans possibilité d'épimérisation en C-14, par hydroxylation biologique de la Progestérone 163 en OH-15β (93), oxydation en cétone-15 puis hydrogénation, permet d'attribuer la stéréochimie 14α -H à la Digitogénine 156.

3/ Les époxy-14β , 15β stéroïdes, Marinobufagine 160 et Résibufogénine 161 ont aussi été dégradés (92) et transformés en céto-15 stéroïdes de la série 14α-H (trans-hydrindanones) 164 et 165 qui, par traitement basique, ou par l'alumine, fournissent les dérivés 14β-H 166 et 167 (cis-hydrindanones) plus stables (94).

Compte tenu du fait que BARTON et coll. (95) ont montré que la réduction du Δ-8(14) céto-15 cholesténol 168, par le lithium dans l'ammoniac, fournit l'isomère 14α-H 149 comme seul produit stable après traitement basique équilibrant, il apparait nécessaire de considérer avec beaucoup de prudence la stéréochimie en 14 des céto-15 stéroïdes qui semble dépendre de la nature de la chaîne latérale en 17 (fig.39).

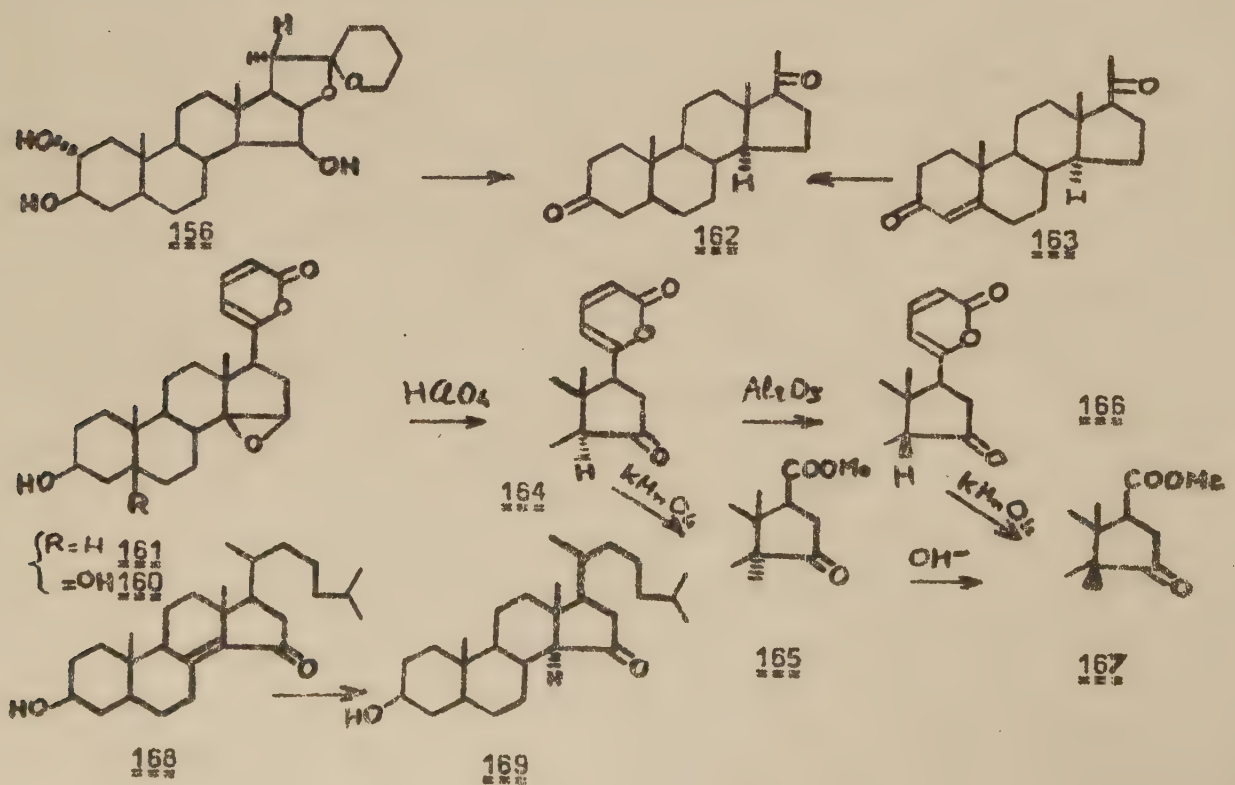


fig. 39

4/ La Sarverogénine 159 (91) a été transformée selon le schéma (fig.40) par coupure de la chaîne latérale en hydroxy-éther 170, déshydraté en Δ8(14) éther 171 qui fournit après hydrogénation catalytique l'alcool-15α Δ-8(14) 172 qui est oxydé en cétone-15 Δ-8(14) 173. L'alcool 172 a aussi été déshydraté en diène-8(14), 15 174.(fig.40).

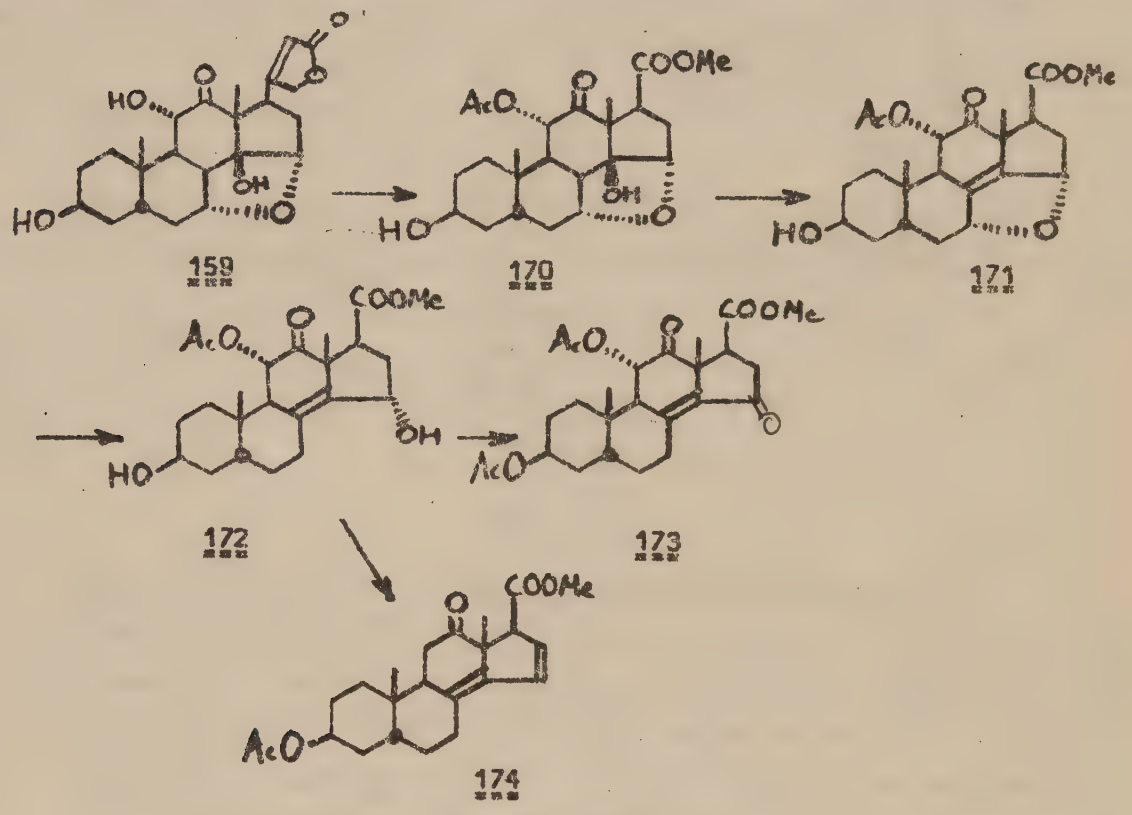


fig. 40

1 - 3. Synthèse de stéroïdes cardioactifs oxygénés en 15 à partir d'une double liaison Δ14(15).

1/ La synthèse partielle de la Digacétigénine 157 (89) a été effectuée par TSCHESCHE et coll. à partir de l'intermédiaire 175. Traité par la N. bromosuccinimide puis déhydrohalogéné, 175 fournit le diène-14,16 176 qui est époxydé sélectivement en β 177. L'époxyde est acidifié

et fournit le diol-14β , 15α 176. Après hydrogénation catalytique, l'un des isomères obtenus est la chaîne-17β 179 qui, par oxydation chromique, fournit le cétol 180 oxydé en 15. Ce cétol est le dérivé hydrogéné de la Digacétigénine 157 (fig. 41).

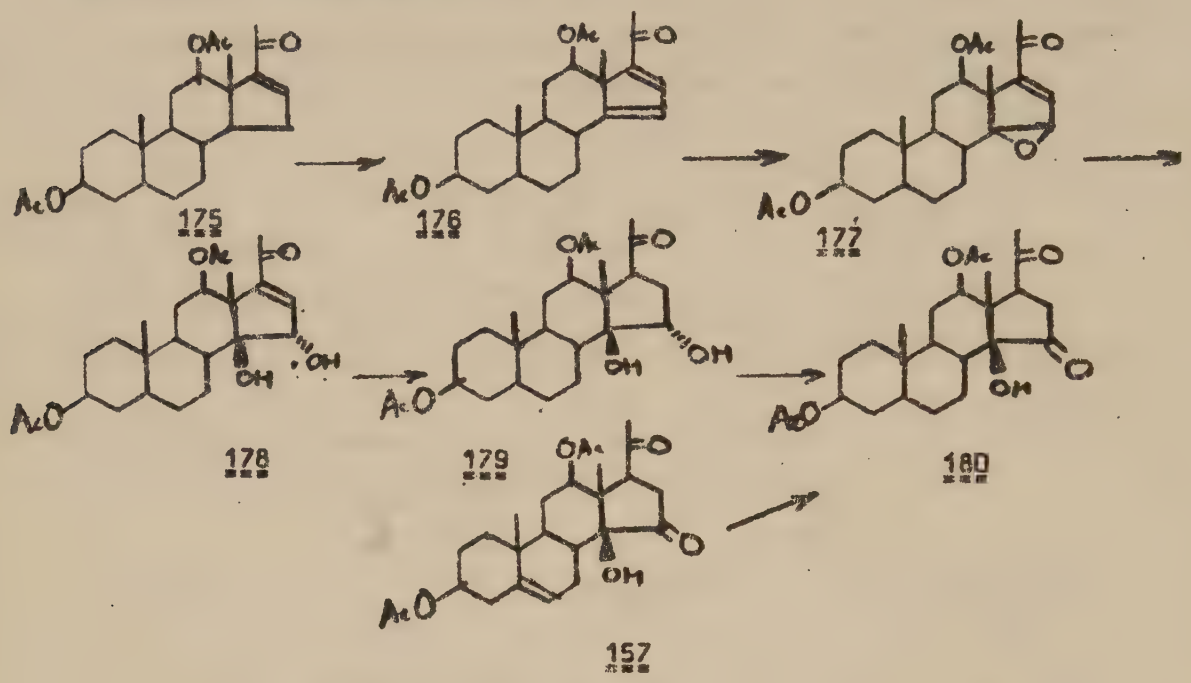


fig. 41

2/ La Dihydrodiginigénone 158 (80) a été aussi synthétisée partiellement par TSCHESCHE et coll. d'une manière analogue à partir du monoépoxyde intermédiaire 181 qui est réarrangé par l'éthérate de trifluorure de bore en cétone-15 ène-16,17 182, et hydrogéné en 183 Par hydrogénation en milieu acide de l'acétal 184 (qui ne peut se former qu'avec l'épimère H-14β) et oxydation chromique, les auteurs obtiennent la Dihydrodiginigénone 158 (fig. 42).

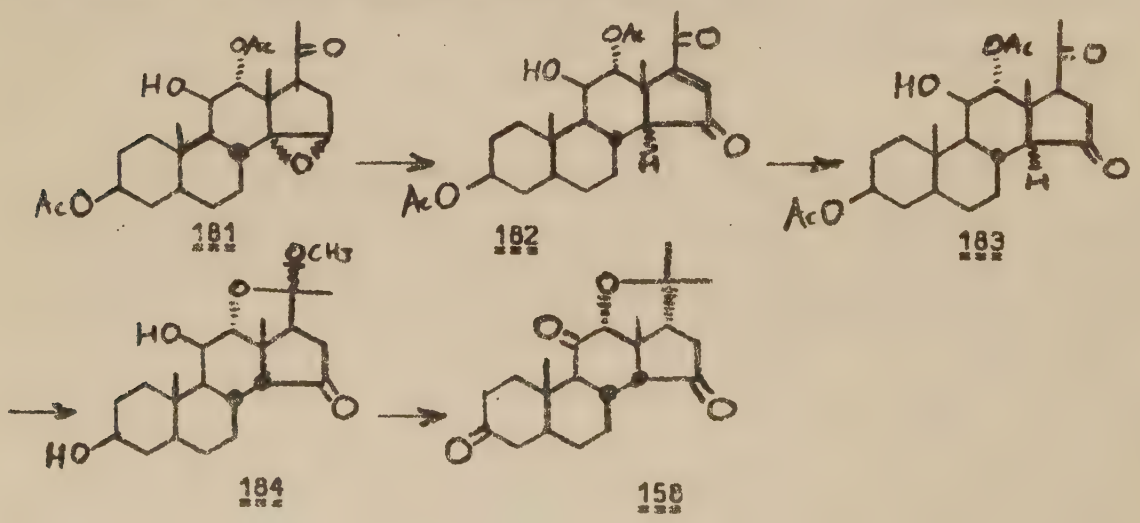


fig. 42

3/ L'influence de la stéréochimie du substituant en C-14 apparait encore plus clairement à la suite des travaux de ZÜRCHER et coll. (96), relatifs à la synthèse de stéroïdes cardioactifs hydroxylés en 14α ou 14β . Par hydroxylation de l'Acétoxy-3β Δ14 digitoxigénine 185 au tétroxyde d'osmium, selon les travaux antérieurs de SCHUPBAR (97) et de OKADA et SAITO (96), ils obtiennent le diol-14α ,15α 186 qui est oxydé par le dicyclohexyl carbodiimide dans le diméthyl-sulfoxyde (99) en céto-15 hydroxy-14α stéroïde 188. La cétone-15 est ensuite éliminée via le propylène thiocétal 189.

Dans le cas du diol-14β , 15β 187 (98), le cétol 190 obtenu par la même méthode ne peut être transformé en propylène thio-cétal à cause de l'encombrement de la cétone-15 par l'OH-14β . Enfin, il est à noter que l'OH-14α est plus facile à déshydrater que l'OH-14β, ce qui constitue une méthode potentielle d'accès aux céto-15- Δ8(14) stéroïdes. (fig. 43).

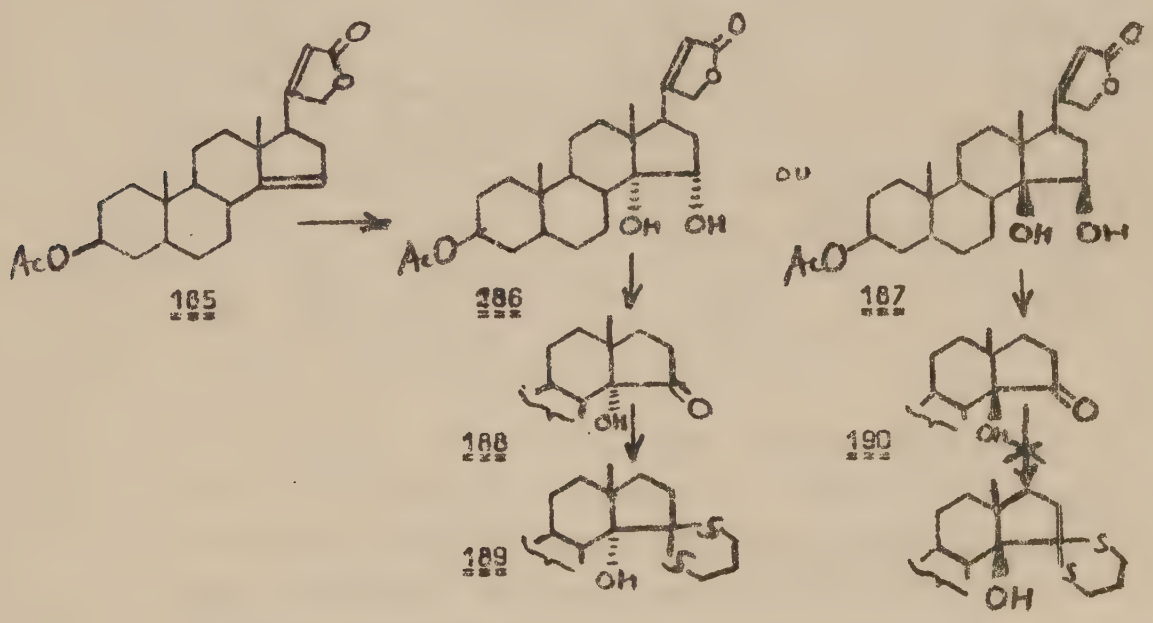
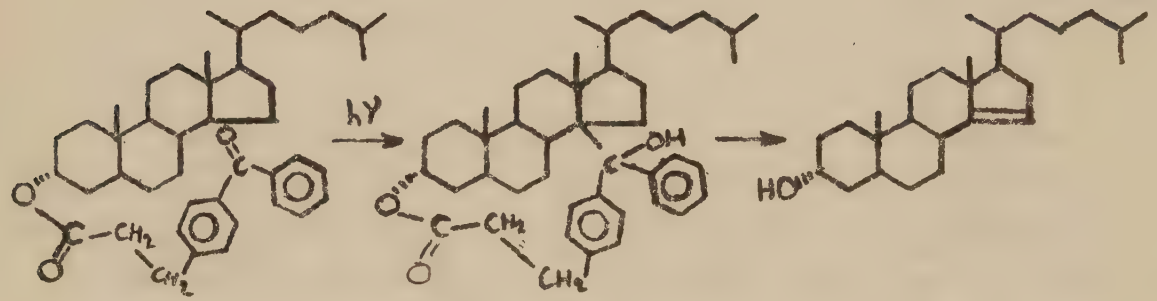


fig. 43

1 - 4. Quelques tentatives originales de fonctionnalisation en 15.

1/ Les composés naturels oxygénés en position 15 sont en fait trop rares pour constituer une source intéressante de céto-15 stéroïdes (100). L'exposé précédent montre que leur synthèse fait généralement

appel soit à des intermédiaires époxydes ou diols-14,15 obtenus à partir de Δ-14,15 stéroïdes, soit à des substrats hydroxylés en 15β ou 15α obtenus par hydroxylation microbiologique (101). Dans le premier cas la synthèse nécessite la préparation de Δ-14,15 stéroïdes, qui se fait en général avec un mauvais rendement, soit par traitement acide de Δ-8(14) stéroïdes(102), soit par hydrogénation partielle d'un diène-14,16 stéroïde (90), soit enfin par traitement au tétracétate de plomb du produit alkylé en 14 192 obtenu par photolyse de l'ester p-benzoyl benzoïque 191 du Cholestanol-3α , (103). (fig.44).

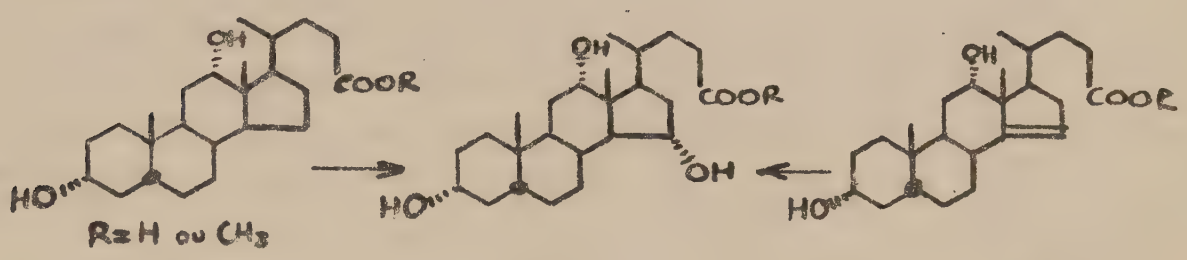


191 192 193

fig. 44

2/ Un procédé récent d'hydroxylation en 15α de l'Acide désoxycholique 194 a été décrit par KIMURA et coll. (104). Ils obtiennent l'Acide trihydroxy-3α , 12α , 15α cholanique 195 en faisant barboter de l'oxygène à 37° C, en présence de sulfate ferreux et d'acide ascorbique, dans un milieu tamponné à pH 6,8. Le rendement est de 3,3 %

Le triol a été oxydé ensuite en tricétone-3,12,15. La structure de 195 a été confirmée par comparaison avec le produit d'hydroboration 195 du Dihydroxy-3α , 12α , (5β) cholène-14(15)oate-24 de méthyle 196 (102). (fig. 45).



194 195 196

fig. 45

1 - 5. Méthode Classique de BARTON : synthèse d'un Δ8(14) céto-15 stéroïde à partir d'un diène Δ-5,7.

Les céto-15 Δ8(14) stéroïdes intermédiaires de la synthèse du Lanostérol 2 à partir du Cholestérol 49, ont été préparés depuis 1954 par BARTON et coll. (95b) avec un rendement de 6,5 % à partir du Diméthyl-4,4 cholestérol 144. Cette méthode, décrite plus haut, (fig.38) constituait pratiquement le seul accès aux stéroïdes fonctionnalisés en 15, en dehors de l'oxydation chromique de l'Acétoxy-3 ergostène-8(14) 197 par STAVELY et BOLLENBACK (105) qui avaient isolé pour la première fois en 1943 l'Acétoxy-3 céto-15 ergostène-8(14) 198 avec un rendement de 7 % parmi les produits neutres d'oxydation (fig. 46).

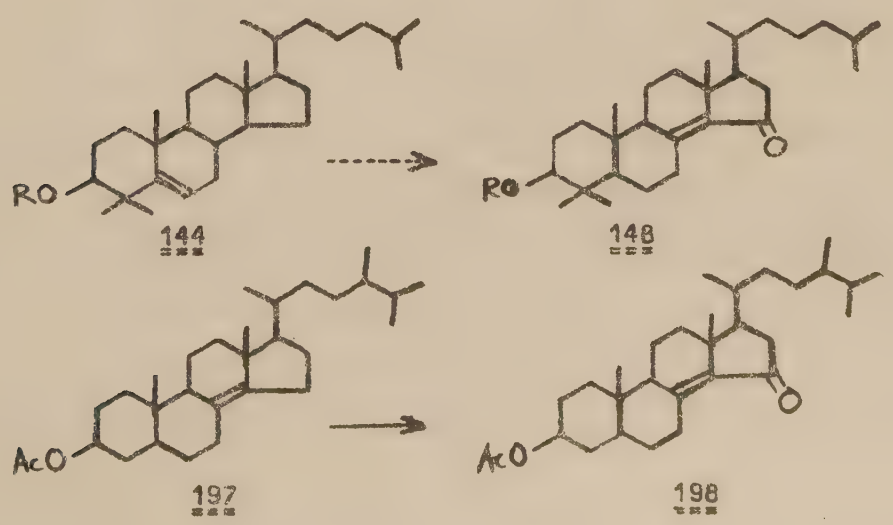


fig. 46

1 - 6. Méthodes d'oxydation en 15 à partir de céto-17 stéroïdes.

De 1963 à 1965 sont apparues deux synthèses de céto-15 stéroïdes à partir de céto-17 stéroïdes. La première due à DJERASSI et coll. (106) entreprise en vue d'effectuer des deutériations pour études spectrométriques, la seconde due à CANTRALL et coll. (107). Chacune de ces synthèses, contrairement à celle de BARTON (95 b), n'est pas applicable aux céto-15 stéroïdes ayant une chaîne latérale en 17.

1/ Synthèse de DJERASSI et coll. (106).

L'Androstanone-17 197 est bromée et déhydrohalogénée en Androstène-15(16) one-17 198. Cette cétone éthylénique est époxydée et l'époxy-cétone 199 est réarrangée par l'hydrazine en alcool allylique 200 avec un rendement variant de 15 à 30 %. Après oxydation en cétone éthylénique 201 et hydrogénation, l'Androstanone-15 202 est obtenue avec un rendement global d'environ 4 % (fig. 47).

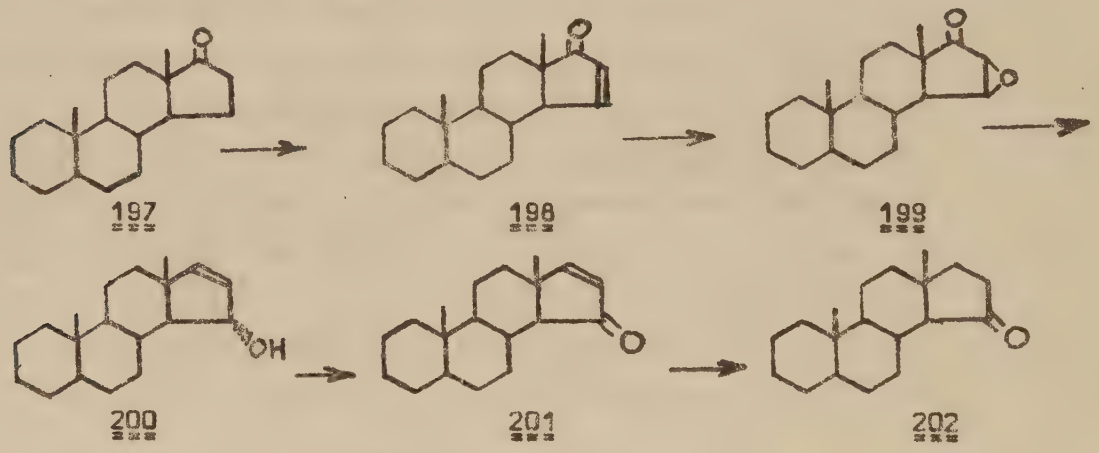


fig. 47

2/ Synthèse de CANTRALL et coll. (107).

CANTRALL et coll. (107), ont fonctionnalisé la position 15 par addition d'alcool benzylique sur le dérivé Δ15(16)-oestrone 204. Le produit obtenu 205 est alors transformé en 4 étapes en Hydroxy-17β céto-15-oestrone 206. Par déshydratation en cétone-15 ène-16(17)

207 et hydrogénation, la Céto-15-oestrone 208 est obtenue avec un rendement global de 10 % environ (fig. 48).

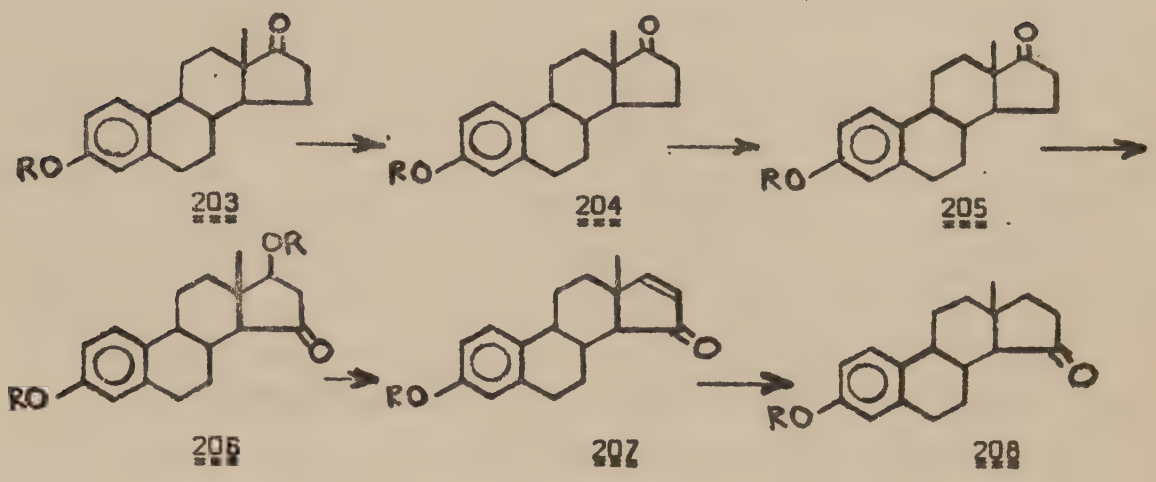


fig. 48

3/ Deux publications de DJERASSI et coll. en 1965 et 1967 (108) complètent les travaux précédents : par bromation de l'Androstanone-15 H-14α ou H-14β 209, ils obtiennent un mélange de Bromo-14α et β androstanones-15 210. Seul l'épimère 14α est déshydrohalogéné en Δ8(14) androstanone-15 211. L'hydrogénation par le lithium dans l'ammoniac de 211 permet d'obtenir les 14α et 14β androstanones-15 deutérées en 7 α, 7β , et 9α nécessaires à l'interprétation des fragmentations en spectrométrie de masse des cétones-15 saturées (fig. 49).

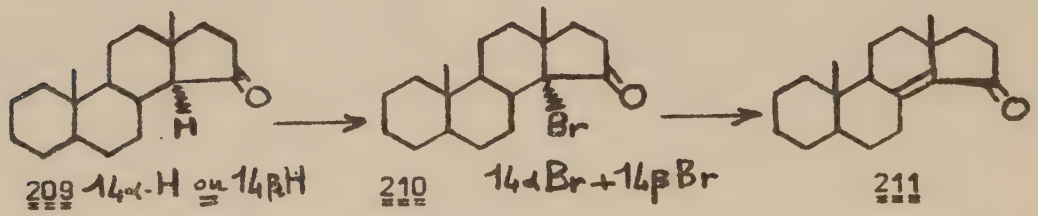
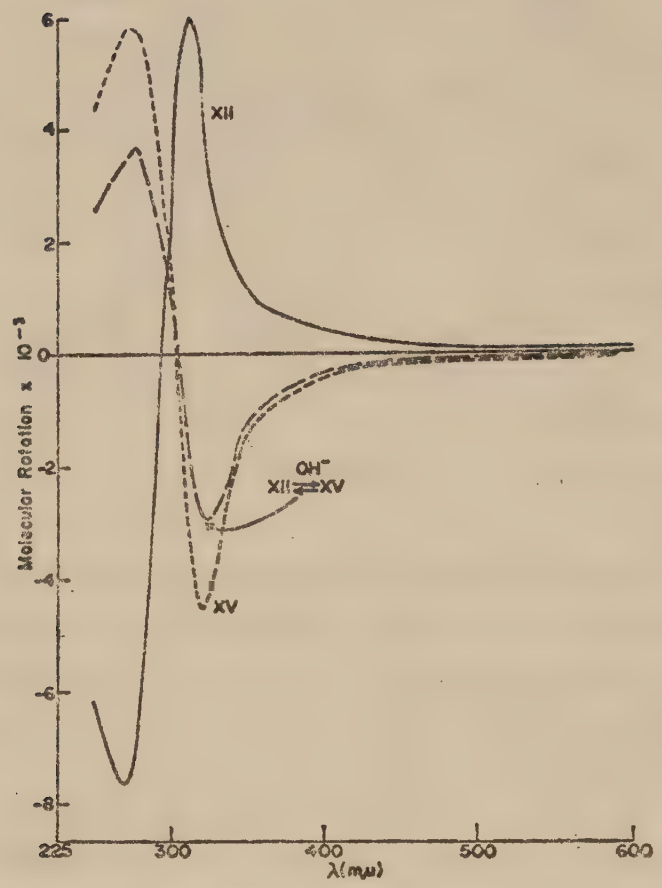


fig. 49

Ces méthodes de préparation de céto-15 stéroïdes aboutissent aux isomères à jonction C/D trans (H-14α), qui s'équilibrent en milieu basique pour donner l'isomère cis (H-14β), et ceci est particulièrement facile à mettre en évidence par l'étude des courbes de dispersion rotatoire des deux isomères (106) en solution dans le méthanol (fig. 50).

Fig. 50



. Optical rotatory dispersion curves (methanol solution) of 5α-androstan-15-one (XII), 5α-14β-androstan-15-one (XV), and their base-catalyzed equilibration mixture.

2 - FONCTIONNALISATION D'UN STEROIDE EN POSITION 15 PAR OXYDATION ALLYLIQUE D'UN Δ8(14) STEROIDE.

2 - 1. Oxydation chromique en α d'une double liaison.

1/ MARSHALL et coll. (109) reprenaient en 1957 un procédé d'oxydation allylique établi par MEULY (110) par action du chromate de sodium dans un mélange d'acide acétique/anhydride acétique à 35-40° C. et oxydaient avec un bon rendement (79 %) un Δ5-stéroïde 212 en Δ-5 céto-7 stéroïde 213 après 48 heures de réaction. Ce procédé peut-être amélioré, comme l'avait noté MEULY, par addition de benzène, qui, d'une part, peut faciliter la dissolution de certains produits et, d'autre part, semble augmenter le rendement (102 b). (fig. 51).

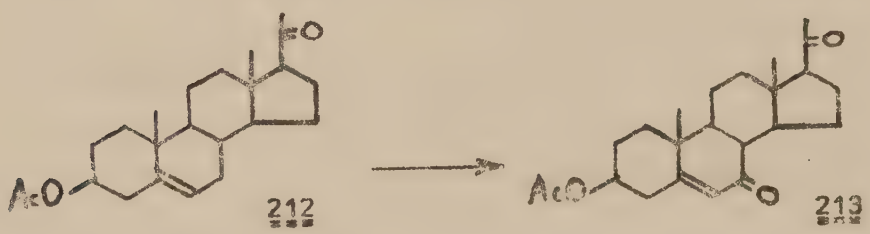
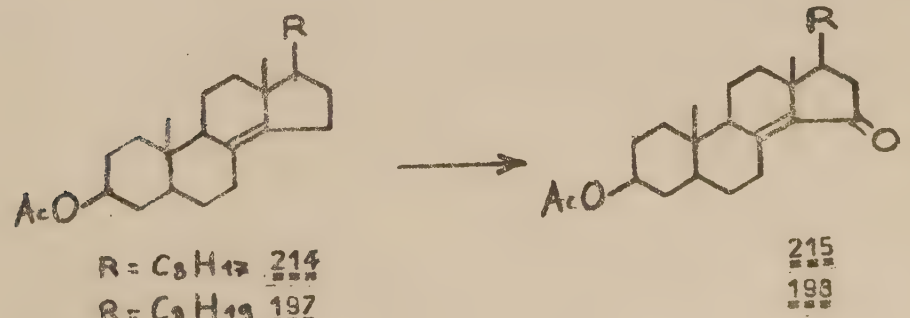


fig.51

2/ Or, dès 1943, STAVELY et BOLLENBACK (105a), et WINTERSTEINER et MOORE (105 b) avaient isolé parmi les produits d'oxydation par l'anhydride chromique dans l'acide acétique, de l'Acétoxy-3 Cholestène-8(14) 214 et de l'Acétoxy-3 ergostène-8(14) 197, environ 5 à 6 % de céto-15 ène-8(14) stéroïdes correspondants 215 et 198 dans la fraction neutre (fig. 52).



R = C_8H_{17} 214
R = C_9H_{19} 197

215
198

fig. 52

Il était intéressant d'appliquer le procédé d'oxydation allylique de MEULY aux Δ-8(14) stéroïdes et de déterminer si cette méthode pouvait fournir des meilleurs rendements en céto-15 Δ8(14) stéroïdes. L'étude expérimentale a alors été effectuée en deux phases :

a) préparation des Δ8(14) stéroïdes

b) oxydation allylique.

2 - 2. Préparation de Δ8(14) stéroïdes.

A - Préparation du Benzoyloxy-3 cholestène-8(14) 218.

Elle se fait en deux étapes à partir du Benzoate de déhydro-7 cholestéryle 216 commercial, avec un bon rendement.

- le diène est hydrogéné sélectivement en 5α , 6α sur palladium-carbone en solution dans le dioxanne(111) et fournit le Benzoyloxy-3β cholestène-7(8) 217.
- l'isomérisation de la double liaison-7(8) en 8(14) est effectuée par hydrogénation sur palladium dans l'acide acétique, et fournit le Benzoyloxy-3β cholestène-8(14) 218 (112).

(fig.53).

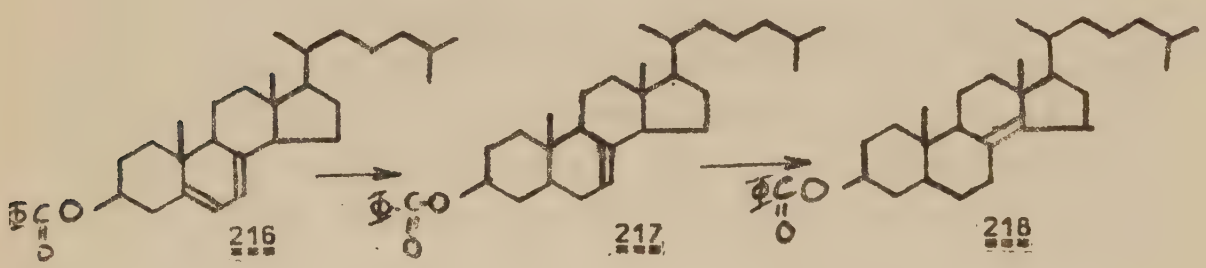
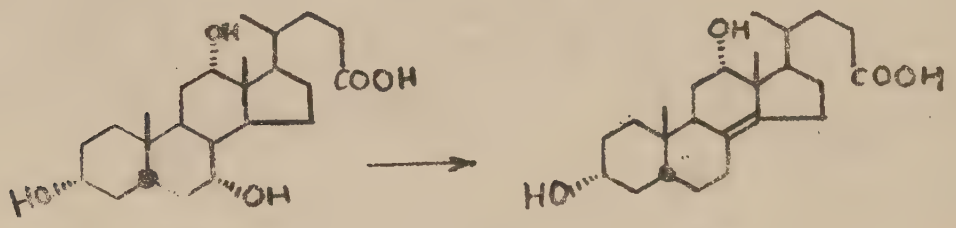


fig. 53

B - Préparation de Δ8(14) stéroïdes à jonction A/B cis.

1/ Il était nécessaire pour effectuer les longues synthèses projetées d'obtenir des Δ-8(14) stéroïdes à partir d'un produit commercial peu coûteux. Or, DEVOR et MARLOW (113) ont décrit, en 1946, un procédé de déshydratation de l'Acide cholique 140 par le chlorure de zinc dans l'acétone qui fournit, avec un rendement de 70 %, un produit où l'OH-7α a été déshydraté avec formation d'une double liaison 7(8) isomérisée aussitôt dans le milieu acide en position 8(14), appelé Acide apocholique 220 (fig.54).



140 220

fig. 54

2/ Un certain nombre de dérivés différemment substitués de l'Acide apocholique ont été préparés, en suivant, pour quelques uns, les indications fournies par les travaux de NAKADA et coll. (114). Dans d'autres cas, il a paru nécessaire d'utiliser d'autres procédés permettant une préparation sur une plus grande échelle. L'accès aux modèles dépourvus de fonction en 3, 12 ou 24 a été grandement facilité par l'emploi du Carbonate d'argent adsorbé sur célite (87), dont les propriétés d'oxydation sélective en série biliaire ont été étudiées au cours de ce travail (cf. chapitre VI).

3/ L'Acide apocholique 220 est généralement estérifié en Apocholate de méthyle 221 par action du diazométhane (114) afin d'éviter l'isomérisation en milieu acide de la double liaison 8(14) en

position 14(15). Or, l'emploi de la méthode d'estérification de FISCHER (115) par le méthanol contenant 3 % d'acide chlorhydrique s'est avéré tout aussi efficace à condition d'exclure la phase initiale de chauffage à reflux. Après quelques heures à température ordinaire, l'ester (221) cristallise et, après refroidissement, il peut être aisément séparé par filtration. Dans ces conditions, il n'y a pas isomérisation de la double liaison en 14(15) 196. (fig. 55).

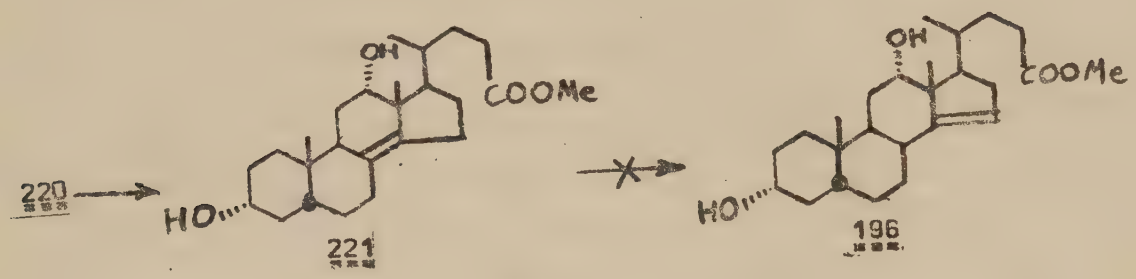


fig. 55

4/ Par chauffage en milieu acide, il se forme, non seulement une fraction de 10 % environ d'isomère Δ14(15) 196, mais il se produit des dégradations qui conduisent à des huiles jaunes-rouges et peut-être serait-il intéressant de rapprocher ces phénomènes du fait suivant : ISAWA et coll. ont, par action d'éthérate de trifluorure de bore sur l'Acétoxy-3 cholestène-14(15) 222 durant 170 heures, isolé un composé réarrangé 223 (116) (fig. 56).

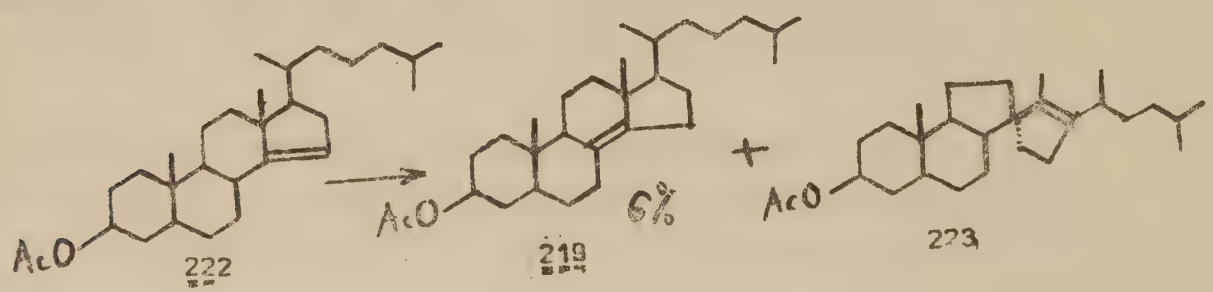


fig. 56

5/ L'Apocholate de méthyle 221 est acétylé par l'anhydride acétique à reflux en Diacétoxy-3α , 12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 224 qui est,contrairement aux autres produits de la série apocholique,facile à recristalliser, et qui constitue ainsi un moyen d'accès à des échantillons très purs de cette série. En effet, l'Apocholate de méthyle a un point de fusion variable de 85° C à 110° C, avec la vitesse de chauffage du banc utilisé, et de plus, il cristallise dans le méthanol et forme des complexes avec ce solvant. Ces faits sont assez courants en série biliaire (117) (fig.57).

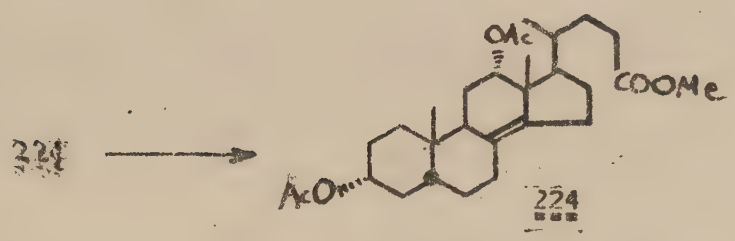
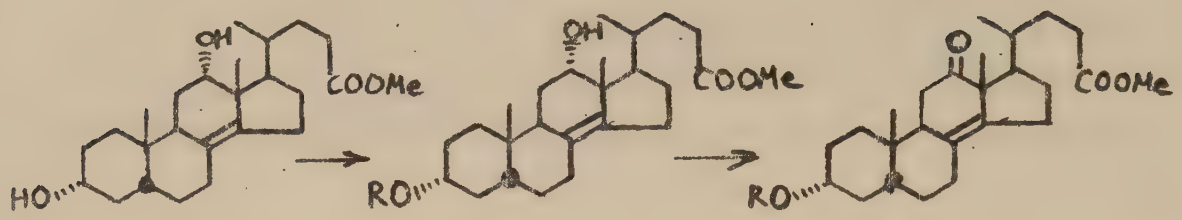


fig. 57

6/ L'OH-3α équatorial,et moins encombré de l'Apocholate de méthyle 221,peut être estérifié sélectivement en présence de l'OH-12α axial, soit par le chloroformiate d'éthyle, procédé établi par FIESER dans le cas de l'Acide cholique 140, soit par le chlorure de benzoyle utilisé par MC KENZIE et coll. dans le cas de l'Acide désoxycholique 194. L'acétylation sélective en 3 a été effectuée par l'anhydride acétique dans la pyridine à basse température (0 à 4°C), mais il est alors nécessaire de suivre les progrès de la réaction par chromatographie sur plaques.

7/ Les trois composés monoestérifiés en position-3 ainsi obtenus 225, 226, 227 ont ensuite été oxydés par le réactif de JONES (118), en solution dans l'acétone à 5° C - procédé qui oxyde les alcools en cétone en présence d'une double liaison. Les rendements en cétone-12 228, 229 et 230 ne dépassent guère 80 %, vraisemblablement à cause des

réactions secondaires qui se produisent lors des oxydations chromiques d'alcools homoallyliques (119) (fig. 58).



221 225 R = $C_2H_5OC(=O)-$ 228

226 R = $C_6H_5C(=O)-$ 229

227 R = $CH_3C(=O)-$ 230

fig. 58

8/ De la même façon l'Apocholate de méthyle est oxydé par le réactif de JONES (118) en dicétone-3,12 231 avec un rendement analogue (fig. 59).

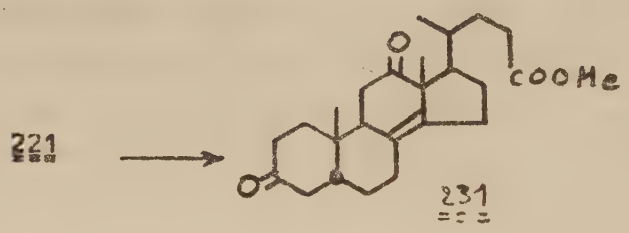


fig.59

9/ La réduction des cétones par la réaction de HUANG-MINLON consiste à former l'hydrazone qui est ensuite pyrolysée dans le diéthylène-glycol en présence de potasse de manière à obtenir

l'hydrocarbure correspondant (120). Dans le cas des esters-24 d'acides biliaires, il est nécessaire d'ajouter la potasse au début, de manière à éviter la formation d'un hydrazide-24 à partir de l'ester. Il est ensuite apparu, par comparaison des rendements, que la réduction d'une cétone-12 en série biliaire est facilitée par l'emploi de triéthylène-glycol au lieu du diéthylène-glycol qui donne lieu à des réductions incomplètes. C'est ainsi que le Dicéto-3,12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 231 a été réduit en Acide Δ-8(14) cholènique 232. L'estérification de 232 par le diazométhane fournit le Δ8(14) cholènoate de méthyle 233. Le traitement du chlorure d'acide, ou de l'anhydride mixte du chloroformiate d'éthyle, par la diméthylamine conduit au N-Diméthylamide 234. (fig. 60).

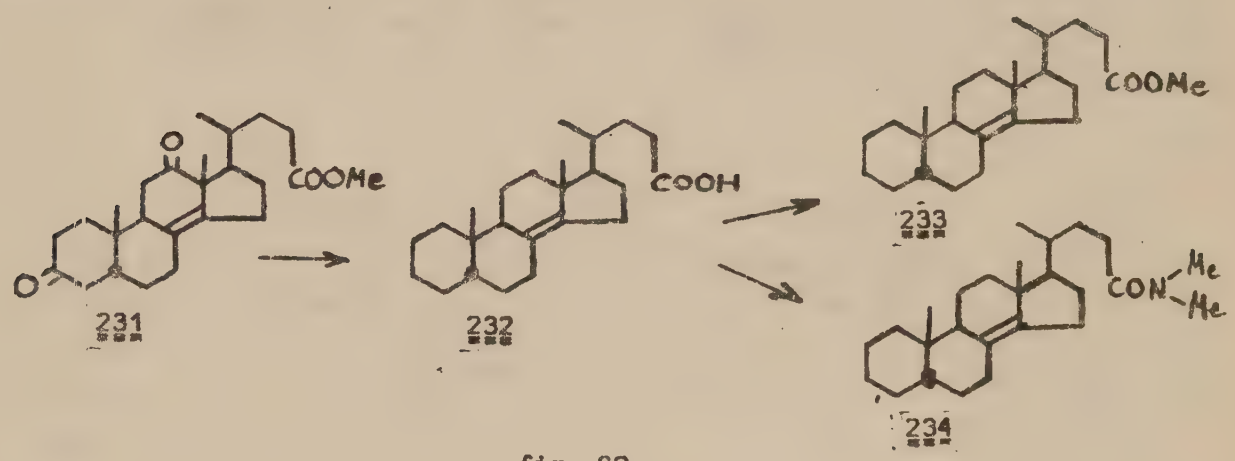


fig. 60

10/ Cette même réduction de HUANG-MINLON appliquée à l'Ethoxy-carbonyloxy-3α , céto-12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 228 cité plus haut, fournit après estérification au diazométhane, mais avec un mauvais rendement, (environ 50 %), l'Hydroxy-3α -(5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 235 qui est acétylé par l'anhydride acétique à reflux en 236.(fig. 61).

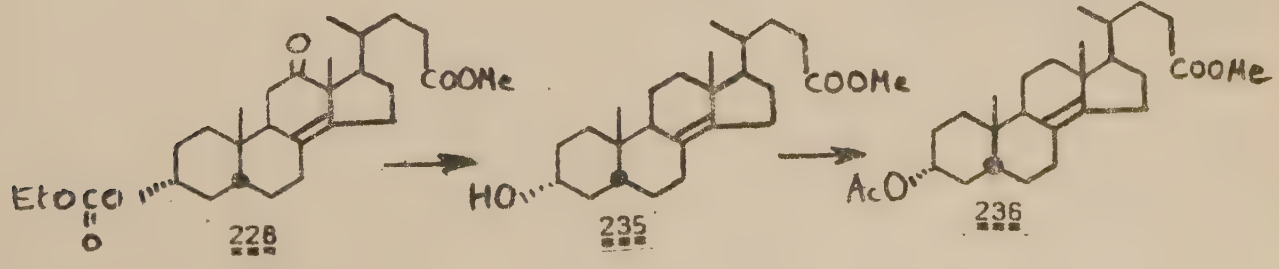
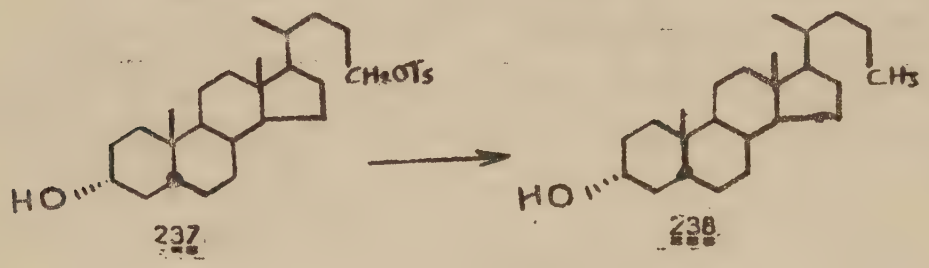


fig. 61

11/ La synthèse des dérivés 248, 244 et 245 dont la chaîne latérale est réduite en hydrocarbure est plus problèmatique : le (5β) cholène-8(14) 248 pouvait être préparé à partir de l'Acide Δ 8(14) cholènique 232 par des procédés classiques : l'acide peut-être réduit en aldéhyde via le chlorure d'acide (121) ou par oxydation de l'alcool-24 par le réactif de SARETT (122). L'aldéhyde-24 est ensuite transformé en hydrocarbure par la réduction de HUANG-MINLON. Les rendements globaux de ces procédés sont assez mauvais. De plus, il n'est pas possible d'obtenir ainsi, avec des rendements convenables, les composés 244 et 245 sans effectuer des blocages et déblocages fastidieux. CHANG et BLICKENSTAFF (123) avaient résolu des problèmes analogues en faisant appel au fait qu'il est possible d'obtenir sélectivement le tosylate d'un alcool primaire-24 237 en présence d'un alcool secondaire, l'hydrogénolyse de tosylate fournissant la chaîne latérale hydrocarbure 238. Le rendement global reste encore très mauvais (fig. 62).

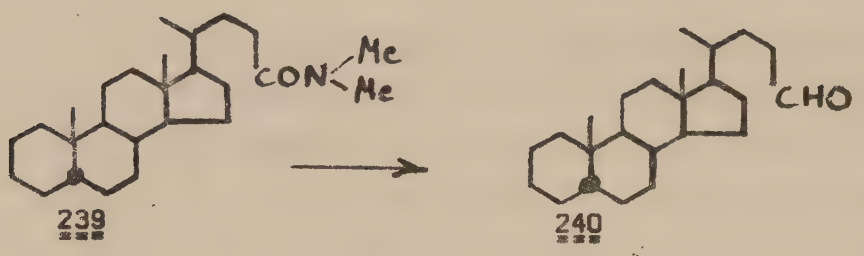


237 238

fig. 62

Comme il fallait de plus, éliminer la fonction en 3 par exemple en saponifiant sélectivement (124) l'acétate-3α équatorial du composé 224 en alcool qui est oxydé en cétone, elle-même réduite en hydrocarbure, la recherche d'une voie originale d'accès à ces produits à chaîne latérale réduite s'imposait.

Après l'échec des tentatives basées sur la réduction d'un tosylhydrazide (125), dont la synthèse directe à partir d'un ester n'a pu être menée à bien, la réaction de réduction d'un diméthylamide par le triéthoxy-hydrure de lithium-aluminium qui s'arrête au stade de l'aldéhyde (126) a paru une voie très intéressante : en effet, les essais effectués sur le diméthylamide de l'Acide cholanique 239 fournissaient de très bons rendements en Cholanol-24 240 (fig. 63).



239 240

fig. 63

1/ Alors que ces tentatives étaient en cours, étaient mises progressivement en évidence depuis 1967, les propriétés d'un réactif d'oxydation nouveau : le Carbonate d'Argent adsorbé sur célite (87) : l'oxydation s'effectue en milieu neutre, oxyde les alcools secondaires peu encombrés en cétones alors que les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes ; ceci avec des rendements souvent quantitatifs. Contrairement aux divers réactifs d'oxydation classiques (119), c'est l'alcool-3, le moins encombré, qui est oxydé le premier dans le cas du Cholate de méthyle 367, et la réaction ne va pas au-delà. Par contre, en présence d'un alcool primaire en 24, il y a oxydation simultanée des alcools 3 et 24 en céto-aldéhydes ; les autres fonctions alcool ne sont pas oxydées (cf. chapitre VI).

L'Apocholate de méthyle 221 a donc été réduit en triol 241 par l'hydrure de lithium-aluminium et l'oxydation par le Carbonate d'argent fournit en quelques heures, avec 80 % de rendement le céto-aldéhyde 242 dont l'OH-12α n'est pas oxydé. La réduction HUANG-MINLON de 242 fournit l'Hydroxy-12α (5β) cholène 8(14) 243 avec un rendement de 70 %. L'alcool 243 acétylé par l'anhydride acétique à reflux, conduit à l'Acétoxy-12α (5β) cholène 8(14) 244. L'oxydation par le réactif de JONES de l'alcool 243 conduit au Céto-12(5β) cholène-8(14) 245, avec un rendement de 60 %.

La réduction HUANG-MINLON de la cétone 245 fournit le (5β) cholène-8(14) 248. La préparation de ce dernier produit est en fait effectuée à partir du (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 233 qui est réduit par l'hydrure de lithium aluminium en (5β) cholène-8(14) ol-24 246 . L'oxydation par le Carbonate d'argent fournit le (5β) cholène-8(14) al-24 247 qui est réduit par le procédé HUANG-MINLON en (5β) cholène 8(14) 248.

Les essais de réduction de l'aldéhyde-24, via la semi-carbazone, n'ont pas amélioré le rendement, simplement, il est important, dans ce cas (contrairement aux esters d'acides biliaires), de ne pas ajouter la potasse dès le début. (fig. 64).

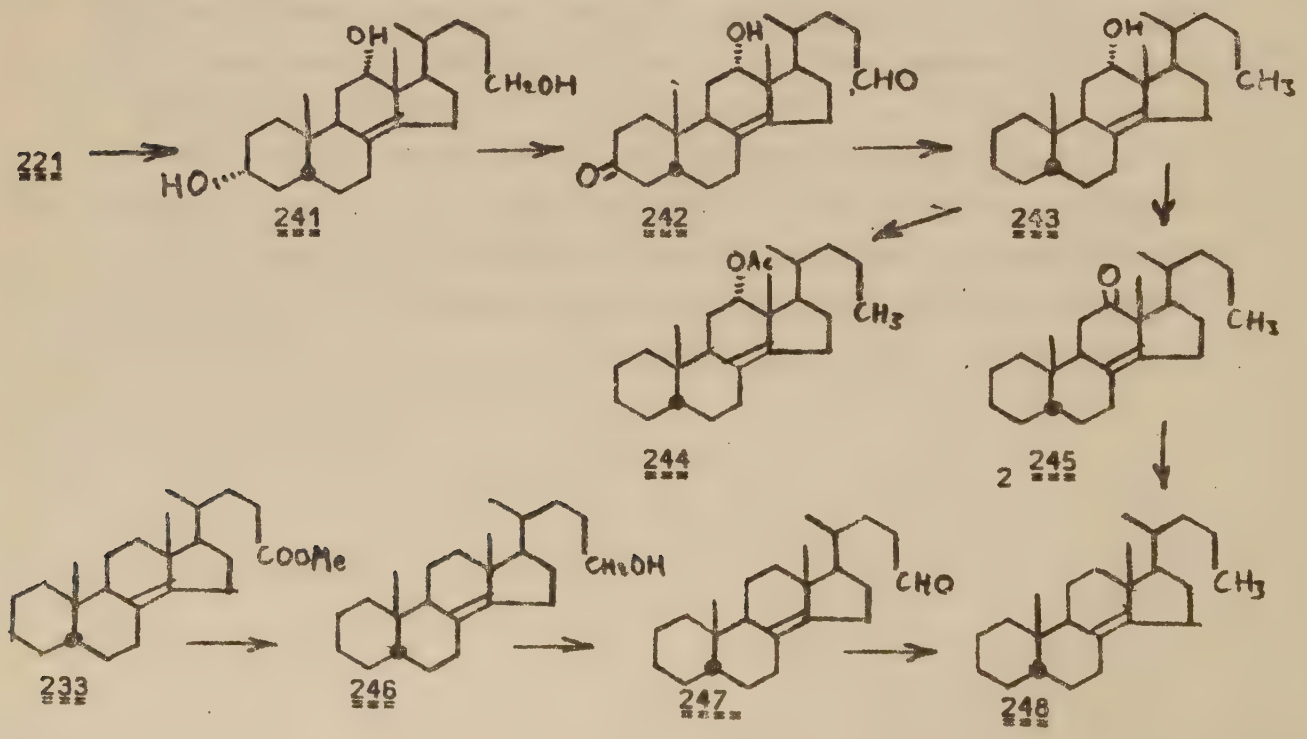


fig.64

C - Caractérisation des 8(14) stéroïdes.

1/ Il existe des réactions caractéristiques telles que le test coloré de TORTELLI-JAFFE (127) qui permet de distinguer entre les positions 8(14) et 7(8), 8(9), mais pas entre 8(14) et 14(15) et qui fut longtemps la seule microméthode disponible.

2/ En effet, le spectre infra-rouge ne présente pas de bande d'absorption caractéristique d'une double liaison tétra-substituée.

3/ Le spectre U.V. permet de déceler une insaturation grâce à une fin d'absorption vers 200 nm, plus importante qu'en série saturée, mais qui n'est pas caractéristique, surtout en présence d'un autre substituant. (fig. 65).

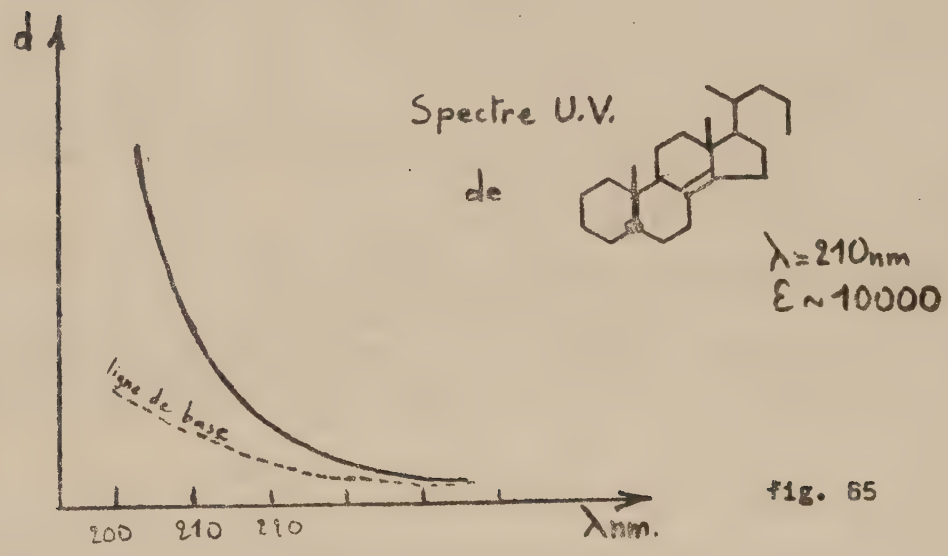


fig. 65

4/ Le pouvoir rotatoire est une meilleure méthode : elle permet grâce à l'additivité des incréments de rotation dûs aux diverses fonctions présentes (128) de prévoir l'effet des doubles liaisons par exemple, dans les diverses positions. Mais les règles d'additivité ne s'appliquent que dans le cas de substituants indépendants, et ce n'est plus le cas dès que le produit comporte une fonction cétone-12 par exemple.

Le calcul ci-dessous montre le type d'anomalies qui sont rencontrées :

<u>l'Acétoxy-3α (5β) cholanate de méthyle</u> 249 ($\alpha D = 43 \pm 3°$)
a une rotation moléculaire : $(\phi_1)_{589nm} = (43+3) \times 432,6 \times 10^{-2} = 185° \pm 12°$.

<u>L'acétoxy-3α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle</u> 236 ($\alpha D = 56 \pm 2°$)
a une rotation moléculaire : $(\phi_2)_{589nm} = (56+2) \times 430,6 = 242° \pm 5°$

Par conséquent, l'incrément de rotation dû à la double liaison 8(14) est :

$\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(14)) = $(\phi_2) - (\phi_1) = 242 \pm 5 - 185 \pm 12 = +57 \pm 17°$
(litt.(128) = +70)

Par contre, les incréments dus aux doubles liaisons dans les positions 7(8), 8(9), et 14(15) sont respectivement :
$\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ7(8)) = + 119° ; $\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(9)) = + 134° ;
0 > $\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ14(15)) >- 10°.

La présence d'une fonction cétone-12 correspond à un incrément :
$\Delta(\phi)_{589nm}$ (CO-12) = + 270°
(<u>Acétoxy-3αcéto-12 (5β) cholanate de méthyle</u> 250 ($\alpha D = + 106 \pm 1,5°$)).

Mais, si le stéroïde présente de plus une double liaison 8(14), il faut considérer la cétone-12 Δ8(14) comme un seul substituant auquel correspond un incrément :
$\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(14)CO-12) = + 35 ± 34°.
(<u>Acétoxy-3αcéto-12 (5β)cholène-8(14) oate-24 de méthyle</u> 227 ($\alpha D = +50 \pm 5°$)).

Valeur peu précise mais très inférieure à la somme des incréments de
$\Delta(\phi)_{589nm}$ (CO-12) = + 270° et $\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(14)) = + 70°

De même, pour un substituant acétoxy-12α , l'incrément est dans le cas d

l'Acétoxy-3α, 12α(5β)cholanate de méthyle 251

$\Delta(\phi)_{589nm}$ (OAc-12α) = + 280°.

En présence d'une double liaison 8(14) l'acétoxy-12α Δ8(14) doit en fait être considéré comme un seul substituant d'incrément :

$\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(14) OAc-12α) = + 235 ± 30°

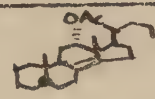
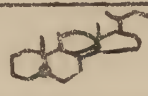
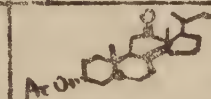
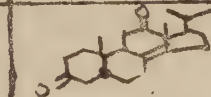
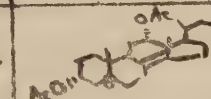
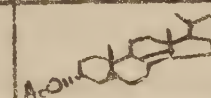
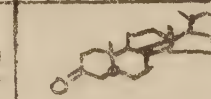
(Diacétoxy-3α ,12α (5β)cholène-8(14) oate-24 de méthyle 224 (αD = +85 ± 2

Valeur inférieure à la somme des incréments de :

$\Delta(\phi)_{589nm}$ (OAc-12α) = + 280° et $\Delta(\phi)_{589nm}$ (Δ8(14)) = + 70°.

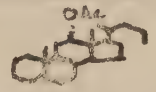
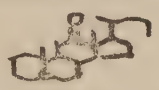
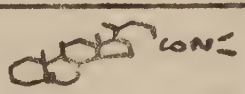
5/ Les spectres de R.M.N. des Δ8(14) stéroïdes ne sont pas non plus très caractéristiques : ils permettent, en effet, de distinguer facilement entre une position de la double liaison trisubstituée (Δ7(8) ou 14(15), dont le proton éthylénique donne un pic vers 5,5 ppm et une position tétrasubstituée 8(9) ou 8(14), sans pic de proton éthylénique).

Il faut faire appel, en fait, aux règles d'additivité des constantes de ZURCHER (129) (130) (131), qui permettent de prévoir le rôle de la nature et de la position de divers substituants, sur le déplacement chimique des méthyles angulaires 18 et 19 d'un stéroïde. La position des méthyles 18 et 19 peut être calculée à partir du squelette de base du (5β) cholane en ajoutant les incréments dûs aux divers substituants, y compris la double liaison 8(14). Mais, comme pour le pouvoir rotatoire, les règles d'additivité supposent que les substituants sont indépendants, ce qui n'est pas toujours réalisé avec une double liaison 8(14). Le même inconvénient subsiste lors des études d'effet de solvant pour lesquelles des règles d'additivité ont été établies (132). Les nombreux spectres qui ont été enregistrés, dans le deutériochloroforme, et l'hexadeutériobenzène, permettent de dresser le tableau des déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 dans ces deux solvants.

δ ppm							
N°	Δ8(14) Stéroïdes	$CDCl_3$		C_6D_6		Effet de solvant	
		Me 18	Me 19	Me 18	Me 19	Me 18	Me 19
248		0,805	0,835	0,915	0,960	+0,110	+0,125
244		0,910	0,835	1,015	0,900	+0,115	+0,065
245		1,250	1,000	1,175	0,875	-0,075	-0,125
233		0,820	0,845	0,865	0,885	+0,045	+0,040
234		0,805	0,842	0,895	0,935	+0,090	+0,093
224		1,252	1,020	1,055	0,687	-0,117	-0,333
228		1,272	1,047	1,080	0,749	-0,192	-0,298
229		1,250	1,010	/	/		
231		1,260	1,021	1,110	0,845	-0,150	-0,176
224		0,884	0,813	0,765	0,665	-0,119	-0,148
236		0,799	0,804	0,740	0,815	-0,059	+0,009
260		0,870	0,895	0,680	0,795	-0,190	-0,100

Le tableau suivant fournit aussi les valeurs des déplacements pour quelques stéroïdes correspondants aux précédents, mais saturés en position 8(14).

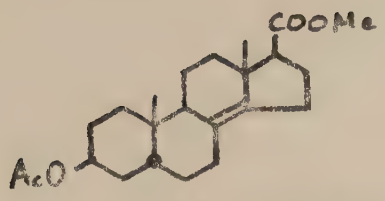
Ces derniers composés ont été préparés à partir de l'Acide Désoxycholique 194, selon les mêmes méthodes qu'en série Δ8(14) insaturée. Les rendements sont parfois plus élevés du fait de l'absence d'une double liaison fragile. (fig. 66).

δ ppm							
N°	Stéroïde saturé	$CDCl_3$		C_6D_6		Effet de solvant	
		Me 18	Me 19	Me 18	Me 19	Me 18	Me 19
251		0,620	0,900				
253		0,730	0,900	0,625	0,075	-0,105	-0,025
254		1,025	1,025	0,800	0,860	-0,165	-0,165
255		0,635	0,905				
239		0,650	0,900				

De la comparaison des deux tableaux précédents, on peut déduire les incréments dûs respectivement aux deux substituants acétoxy-12α ou céto-12, en présence et en absence de double liaison 8(14).

	Me^{18}	Me^{19}		Me^{18}	Me^{19}
(5β) cholène 8(14) de base	Déplacement de base 0,805	0,835	(5β) cholane de base	Déplacement de base 0,620	0,900
Substituant	Incrément (ppm)			Incréments	
Désoxy-12			Désoxy-12	/	/
Acétoxy-12α	+ 0,105	+ 0,00	Acétoxy-12α	+ 0,110	+ 0,000
Cétone-12	+ 0,445	+ 0,165	Cétone-12	+ 0,405	+ 0,125
5α Cholestane de base	0,640	0,780			
Δ8(14)	+ 0,175	- 0,117	Δ8(14)	+ 0,185	- 0,065
Δ8(9)	- 0,083	+ 0,125	Δ8(14)OAc 12α	+ 0,290	- 0,065
	litt.(133) - 0,05		Δ8(14)C=O-12	+ 0,630	+ 0,100

Les valeurs des déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 qui peuvent, grâce à ces incréments, être facilement calculées, ne diffèrent pas sensiblement des valeurs observées. Ceci montre que la double liaison 8(14) peut, dans les cas étudiés, être considérée dans les calculs tout au moins, comme indépendante, même en présence d'une cétone-12. Ceci implique vraisemblablement que le cycle C Δ8(14) insaturé a une conformation telle que le substituant en 12 conserve la même disposition relative par rapport au méthyle 18 qu'en série saturée, ce que vérifie l'examen des modèles de DREIDING. Par contre, il a été montré que, dans le cas de l'Acétoxy-3β (5β) étiène-8(14) oate-17β de méthyle 261, le carboxyméthyle-17β change de conformation relative par rapport au méthyle-18 et la prévision du déplacement chimique n'est alors plus possible (133). Aussi, est-il nécessaire de considérer les Δ8(14) stéroïdes avec prudence lors des calculs de R.M.N. (fig. 66).



261 fig.66

6/ Les doubles liaisons 8(14) tétrasubstituées peuvent, sur un squelette stéroïde dépourvu de substituants, être caractérisées par leur dichroïsme circulaire. La courbe obtenue pour le (5β)Cholène-8(14) 248 est tout à fait semblable à celle décrite par HANNA dans le cas du Diméthyle-4,4 androstène 8(14) 262 (134) (fig.67).

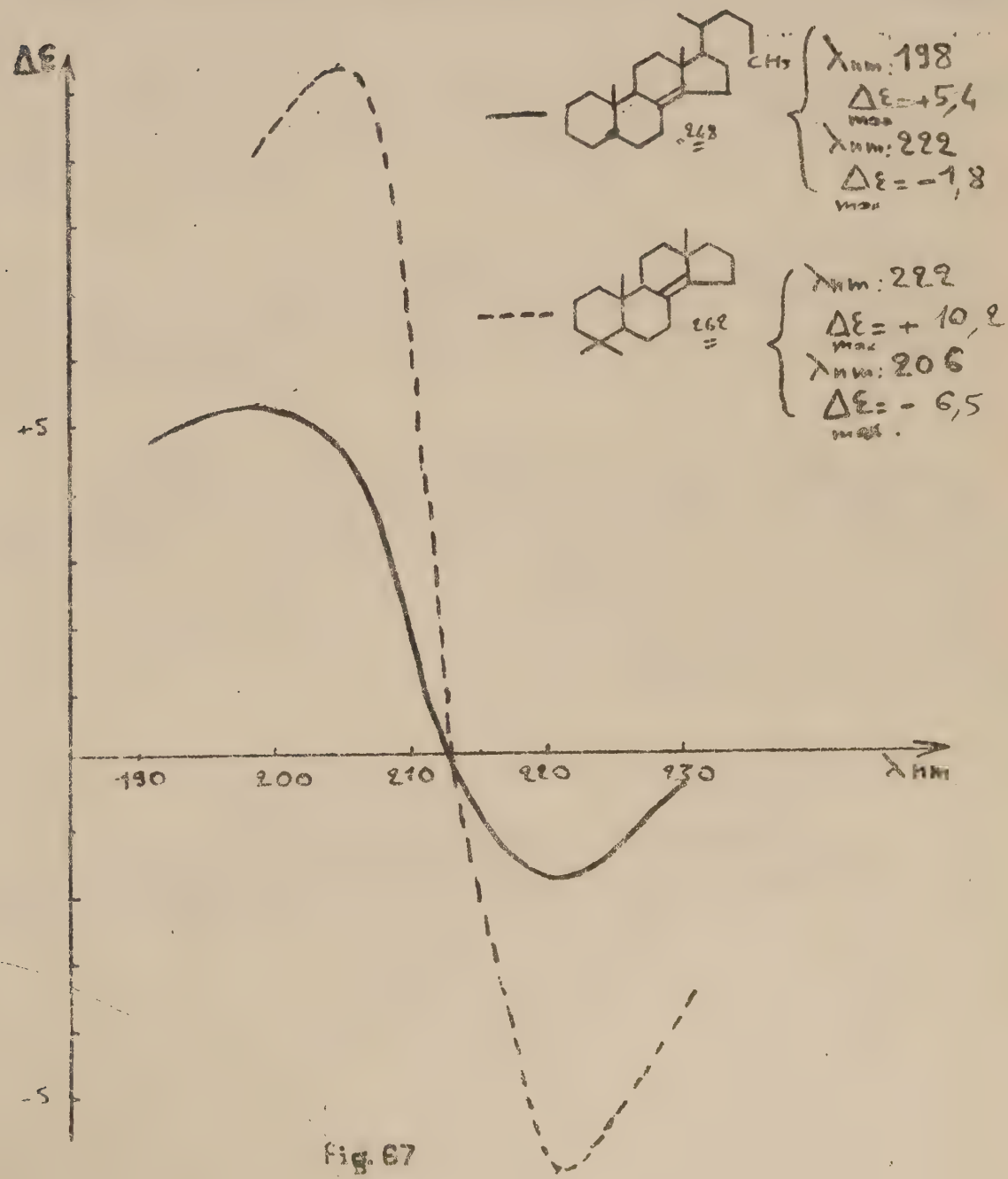


Fig. 67

La règle de symétrie établie par SCOTT et WRIXON (135) pour les oléfines chirales, ainsi que les travaux de HANNA (réf.citée), permettant de prévoir le signe de l'effet COTTON à partir du diagramme des octants d'une manière analogue à celle classique des cétones : les signes des octants sont opposés et il faut tenir compte de la molécule observée de chaque côté de la double liaison. Cette règle permet d'attribuer à l'effet COTTON de la double liaison 8(14) le signe +.

7/ La spectrométrie de masse reste, sans doute, le moyen le plus efficace de distinguer une double liaison en position 8(14), spécialement en présence de substituants. Les interprétations sont plus ou moins aisées et un exemple est donné par GOLFIER (139) dans le cas du Diméthyl-4,4 androstène-8(14) pour lequel il propose un mécanisme de fragmentation induit par la double liaison 8(14) (fig.68).

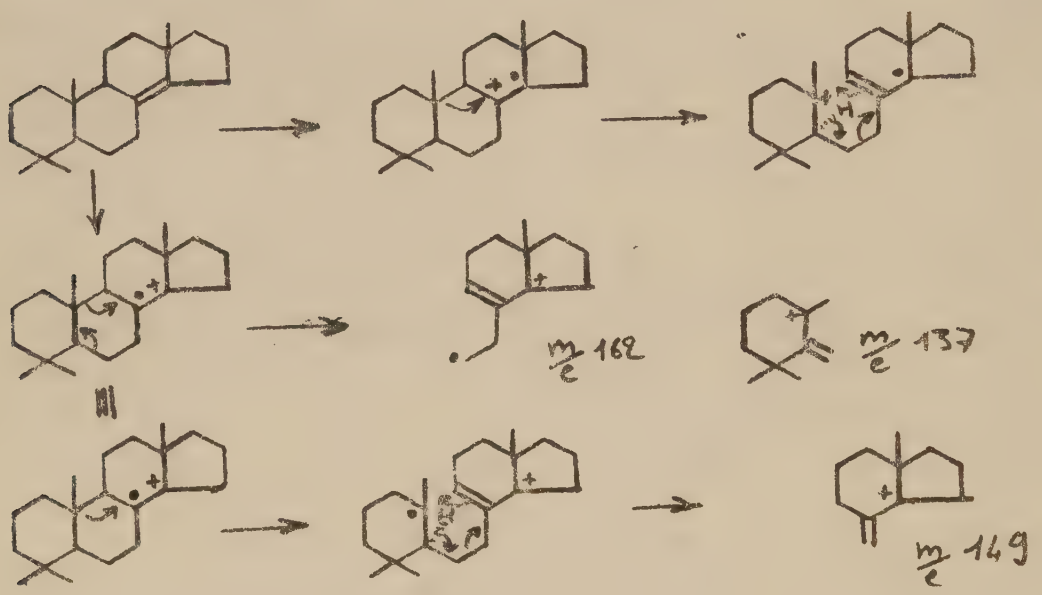


fig. 68

2 - 3. Oxydation allylique en 15.

A - Procédé par oxydation chromique.

L'oxydation allylique des dérivés de l'acide apocholique (136), a été effectuée par le chromate de potassium en présence d'anhydride

acétique, d'acide acétique et de benzène selon une modification du procédé décrit par MEULY (109). Le mélange est maintenu à une température de 39°C et est agité énergiquement pendant 96 heures. La réaction est suivie sur plaques de silice imprégnées de nitrate d'argent : le produit de départ disparait progressivement au profit d'un produit majoritaire de Rf moins élevé et accompagné de deux à trois produits secondaires encore plus polaires. Pour optimiser le rendement, il est parfois préférable d'arrêter la réaction avant que tout le produit de départ ait disparu, car au delà d'un certain stade, il semble que ce dernier réagisse très lentement, alors que la formation de produits secondaires s'accentue.

Après extraction et chromatographie sur plaques ou colonne de silice, (la chromatographie sur plaques de silice fluorescente est particulièrement aisée dans ce cas à cause de l'absorption de la cétone éthylénique attendue en U.V.), on isole régulièrement, comme fraction la plus abondante, le produit d'oxydation en 15. Les rendements varient selon la nature des substituants et les difficultés de purification de 20 à 60 %.

Les rendements les plus mauvais sont obtenus en l'absence de substituant en 12 (moins de 30 %) ; les rendements les meilleurs sont obtenus en présence d'une fonction cétone-12 (généralement au-dessus de 50 %).

De plus, dans le cas de l'Ethoxy-carbonyloxy-3α céto-12 (5β) cholène 8(14) oate-24 de méthyle 228 le produit d'oxydation allylique en 15 264 a pu être isolé sans chromatographie avec un rendement de 60 %. C'est ce dernier composé dont la préparation est la plus simple qui constitue le produit de départ de choix des synthèses ultérieures (fig.69).

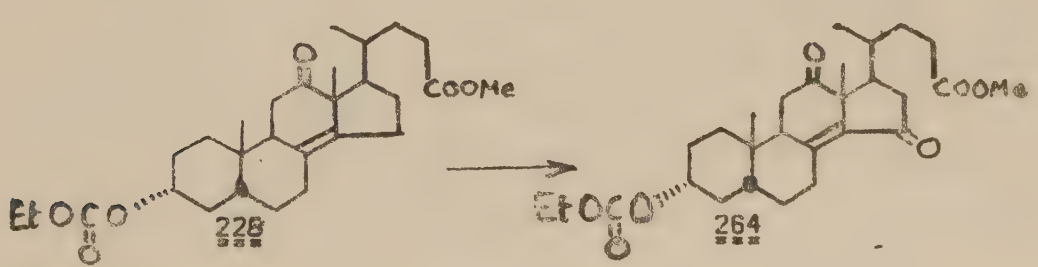
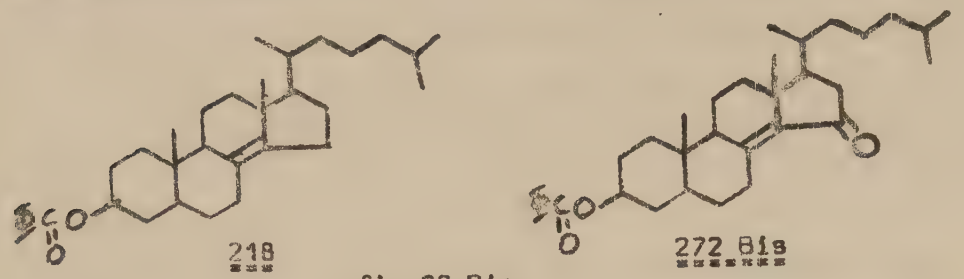


fig. 69

L'oxydation allylique a enfin été effectuée sur le Benzoyloxy-3β cholestène-8(14) 218, mais la séparation du produit d'oxydation en 15 nécessite des chromatographies difficiles qui ne permettent pas d'obtenir un rendement supérieur à 10 %. Néanmoins l'identité du produit obtenu avec celui décrit par BARTON (40) confirme sa structure céto-15 Δ-8(14).



218 272 Bis

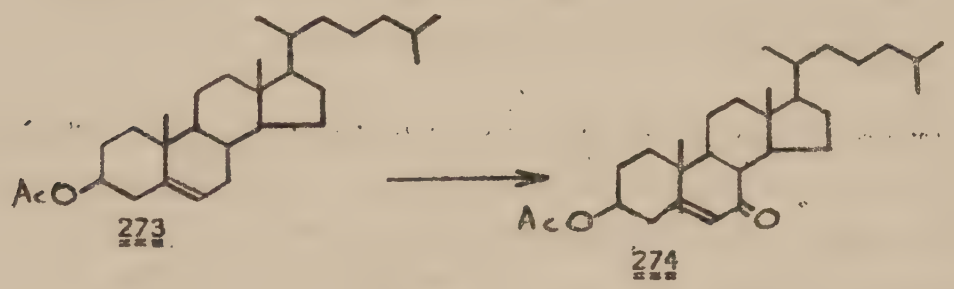
fig.69 Bis

Le tableau suivant résume les principales oxydations allyliques qui ont été effectuées :

Produit de départ	Produit d'arrivée	R_1	R_2	R_3	Rdt %
224	263	OAc-3α	OAc-12α	COOMe	45
228	264	O-CO-OEt-3α	=O	COOMe	60
229	265	OCOϕ -3α	=O	COOMe	50
231	266	=O	=O	COOMe	50
233	267	H_2	H_2	COOMe	26
234	268	H_2	H_2	$CON(Me)_2$	30
245	269	H_2	=O	CH_3	37
244	270	H_2	OAc-12α	CH_3	20
248	271	H_2	H_2	CH_3	19
236	272	OAc-3α	H_2	COOMe	26
218	272 bis	ϕ-COO-3β(5α)	H_2	CH_2-CH(C-H_3)$_2$	≤ 10

B - Autres procédés.

Tandis que ces travaux étaient en cours, apparaissaient deux nouvelles méthodes d'oxydation allylique : DAUBEN et coll. (137) effectuaient des oxydations en α de doubles liaisons plus ou moins encombrées avec des rendements variables à l'aide du complexe CrO_3/Pyridine préalablement isolé. Mais, c'est FINUCANE et THOMSON (138) qui publiaient le procédé le plus intéressant : par irradiation de l'Acétate de cholestéryle 273, en présence de N-bromosuccinimide et de carbonate de calcium, dans le dioxanne aqueux, ils parviennent à isoler 81 % de produit oxydé en 7 274 (fig. 70).



273 274

fig. 70

Etant donné le bon rendement et la facilité de mise en oeuvre de cette dernière méthode, il s'est avéré utile de l'appliquer aux Δ-8(14) stéroïdes : les divers essais qui ont été tentés, particulièrement sur le Diacétoxy-3α, 12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 224, ont permis d'isoler environ 50 % de produit d'oxydation en 15 263 identique à celui obtenu auparavant.

La réaction se fait en une heure, mais elle présente le très grave inconvénient de donner des pigments colorés, extrêmement difficiles à éliminer, sans que le rendement soit diminué. Faute d'un procédé efficace de purification les travaux n'ont pas été poursuivis dans cette voie.

C - Caractérisation des Δ8(14) céto-15 stéroïdes.

Les divers composés décrits dans le tableau précédent ont été caractérisés par leurs spectres I.R., U.V., de R.M.N. et leur pouvoir rotatoire.

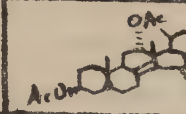
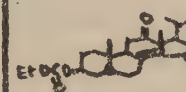
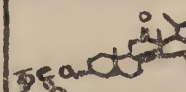
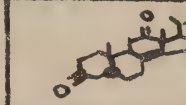
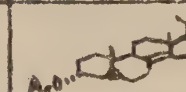
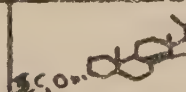
1/ L'absorption en I.R. des Δ8(14) cétones-15 se situe vers 1705 cm^{-1} (cyclopentanone conjuguée) et vers 1630 cm^{-1} (double liaison conjuguée).

2/ Les spectres U.V. montrent un maximum d'absorption vers 260 n.m. (λ max calculé = 259 n.m.) avec un ε de l'ordre de 10.000. Les spectres de produits ayant une fonction cétone-12 comportent tous un épaulement vers 245 n.m., caractéristique.

3/ Les spectres de R.M.N. ont une particularité intéressante : l'un des protons allyliques, vraisemblablement le proton équatorial en C_7 placé dans le plan du carbonyle en C15 donne un signal déplacé vers les champs faibles à 4,1 ppm. Un fait analogue a été décrit par FRIED (85), pour un dérivé de l'Acide Sulphurénique.

Les déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 des différents Δ8(14) céto-15 stéroïdes préparés sont regroupés dans le tableau 1.

Les incréments de ZURCHER peuvent être calculés par différence avec les valeurs des déplacements chimiques indiquées dans les tableaux précédents (tableau 2).

δ ppm							
N°	Δ8(14)céto-15 stéroïdes	$CDCl_3$		C_6D_6		Effet de solvant	
		Me 18	Me 19	Me 18	Me 19	Me 18	Me 19
263		1,047	0,859	0,740	0,560	-0,307	-0,299
264		1,390	1,060	1,000	0,566	-0,390	-0,494
265		1,475	1,135				
266		1,382	1,095	1,010	0,555	-0,372	-0,545
267		0,980	0,830	0,783	0,740	-0,197	-0,090
268		0,975	0,825	0,867	0,757	-0,108	-0,068
269		1,385	1,035	1,085	0,750	-0,300	-0,285
270		1,050	0,850				
271		0,962	0,822	0,840	0,755	-0,122	-0,067
272		0,979	0,847				
272 bis		0,975	0,771				

(5β) cholane de base	Me 18 δ 0,620	Me 19 δ 0,900	Céto-15(5β)cholène 8(14) de base	Me 18 δ 0,962	Me 19 δ 0,822
Substituant :	Incréments		Substibutant	Incréments	
Δ8(14) céto-15	+ 0,342	- 0,078	Désoxy-12α		
Δ8(14)Céto-15 acétoxy-12α	+ 0,430	- 0,050	Acétoxy-12α	+0,088	+ 0,028
Δ8(14) Céto-15 Céto-12	+ 0,765	+ 0,135	Cétone-12	+0,423	+ 0,213

4/ La comparaison des rotations moléculaires de ces produits fournit pour l'incrément dû au substituant céto-12 en présence du chromophore Δ8(14) cétone-15, une valeur $\Delta(\phi)_{589 n.m.} \sim -100$ très différente de celle admise pour un substituant céto-12 isolé. $\Delta(\phi)_{589 n.m.} = +270$. Ce résultat ainsi que l'anomalie du spectre U.V. semble indiquer une intéraction de la cétone-12 avec le chromophore Δ8(14) céto-15.

5/ Le dichroïsme circulaire de l'Acétoxy-3α céto-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 272 a été enregistré en solution dans l'éthanol et montre que la présence des fonctions esters permet néanmoins de distinguer un effet COTTON positif à 259 n.m. ($\Delta\varepsilon = +4,5$). (fig. 71).

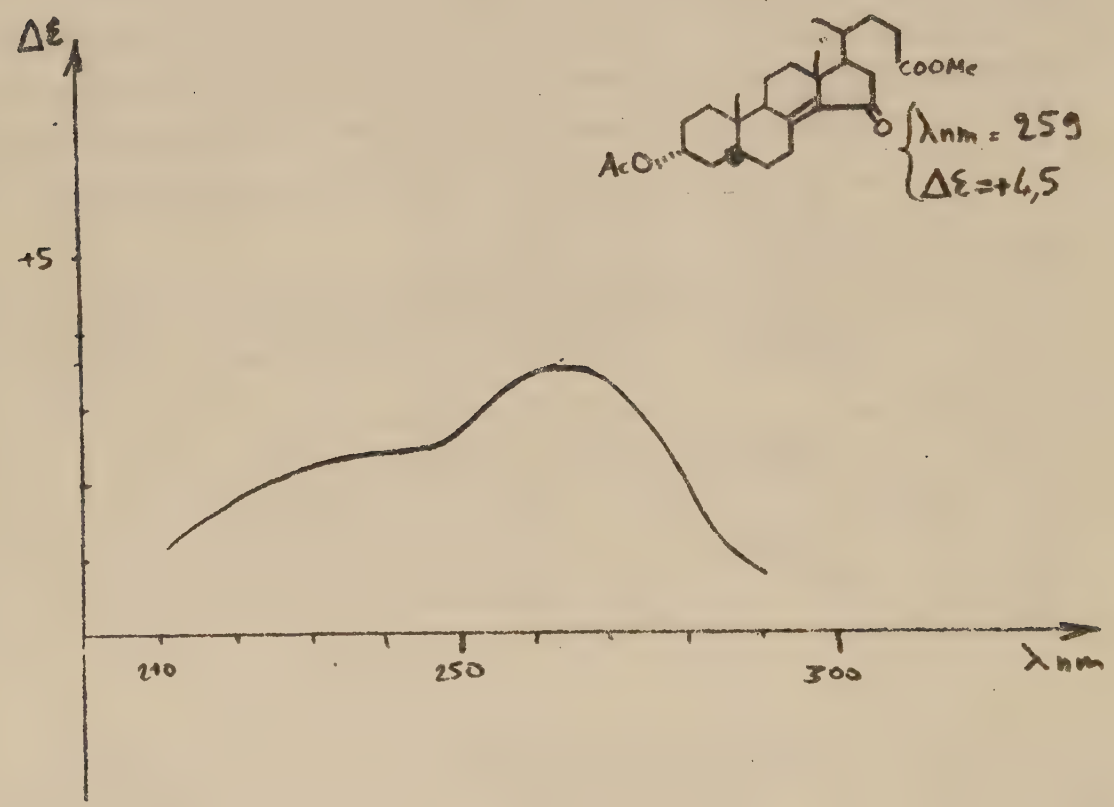


fig. 71

D - Corrélations par voie chimique.

1/ Afin de vérifier la cohérence des résultats obtenus et particulièrement pour confirmer la structure des produits d'oxydation allylique des substrats ayant une fonction cétone-12, une corrélation chimique a été établie entre les produits 263 et 264 (fig. 72.). 263 a été saponifié par la potasse méthanolique sous azote et le produit brut 275 estérifié par le diazométhane 276 est traité par le chloroformiate d'éthyle à froid, en solution dans le dioxanne-pyridine, et donne le produit monoestérifié en 3 277. L'oxydation par le réactif de JONES de 277, fournit après chromatographie, un échantillon identique en tous points, au produit 264 obtenu par oxydation allylique directe de 225. Les rendements sont extrêmement faibles, particulièrement lors de la saponification de 263 qui fournit un produit impossible à extraire d'un milieu aqueux, sinon par emploi de la méthyl-isobutyl-cétone à chaud, procédé décrit par FRIED (85), dans une situation analogue (fig. 72).

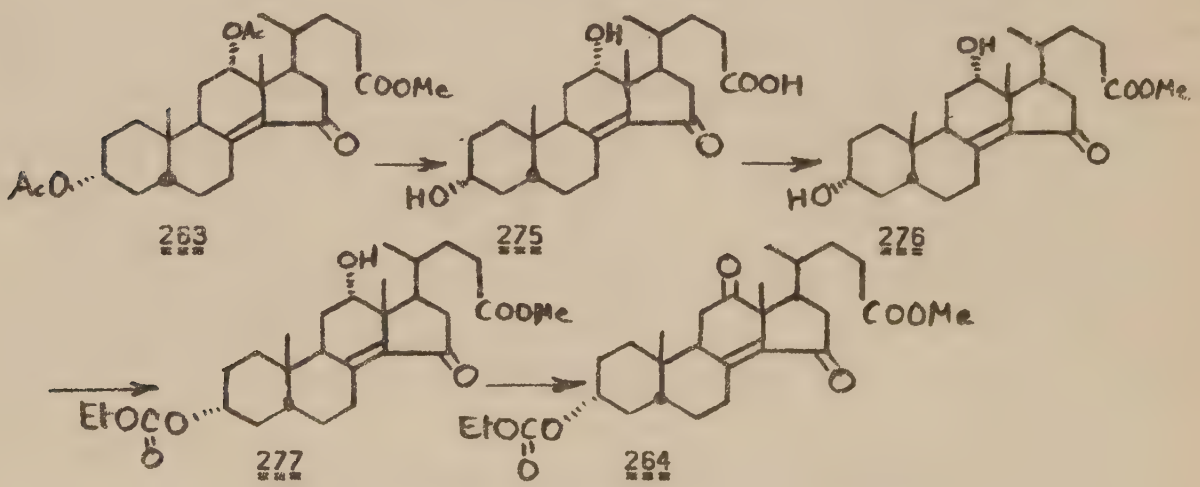


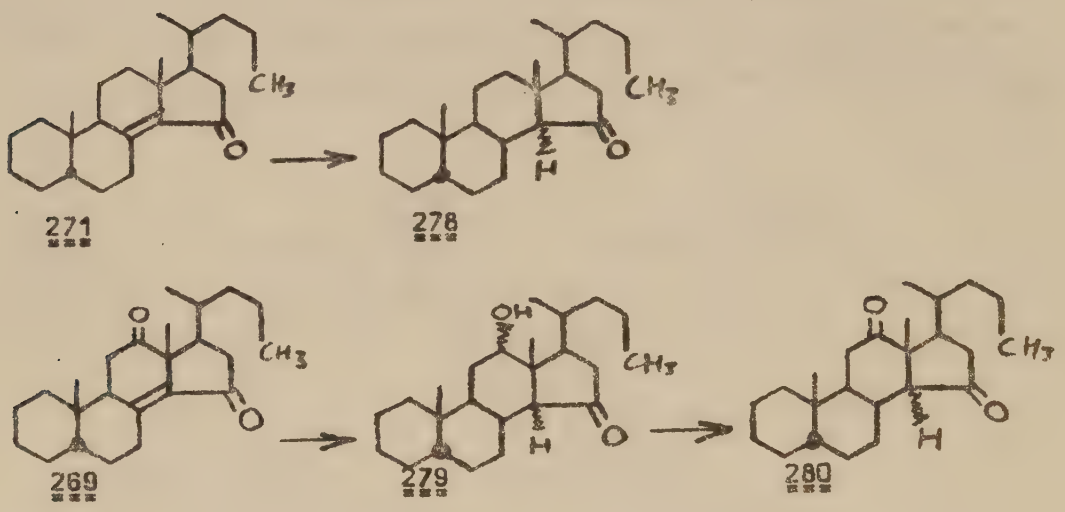
fig.72

2/ De manière identique, l'ester 267 a été saponifié en acide avec un assez mauvais rendement et transformé en N-diméthylamide-24 268. Aussi, bien que dans les conditions d'oxydation allylique en 15 précédemment décrites, il y ait oxydation partielle des méthyles de l'amide, il reste préférable d'effectuer une chromatographie délicate plutôt que transformer l'ester 267.

Dans le but d'établir une preuve chimique des structures Δ8(14) céto-15 proposées, la double liaison 8(14) de la cétone éthylénique a été réduite par action du lithium dans l'ammoniac liquide (108) dans les produits 271 et 269.

Les cétones-15 saturées correspondantes 278 et 280 sont obtenues quantitativement mais sous forme de mélange d'épimères 14α H et 14β H. Dans les conditions employées la cétone-12 de 269 est réduite en alcool 279 qui a été réoxydé par le réactif de JONES en cétone-12 (fig. 73).

Les spectres I.R. montrent en particulier l'apparition d'une bande carbonyle à 1740-5 cm^{-1} caractéristique d'une cyclopentanone.



271 278

269 279 280

fig.73

2 - 4. Tentatives par hydroboration de Δ14(15) stéroïdes.

Afin d'étudier, d'une part, la stéréochimie en 14 des produits de réduction précédents, d'autre part, la stéréochimie de la réduction d'une cétone-15 en alcool par divers réactifs, la synthèse de céto-15 stéroïdes par hydroboration oxydante d'une double liaison-14(15) a été entreprise.

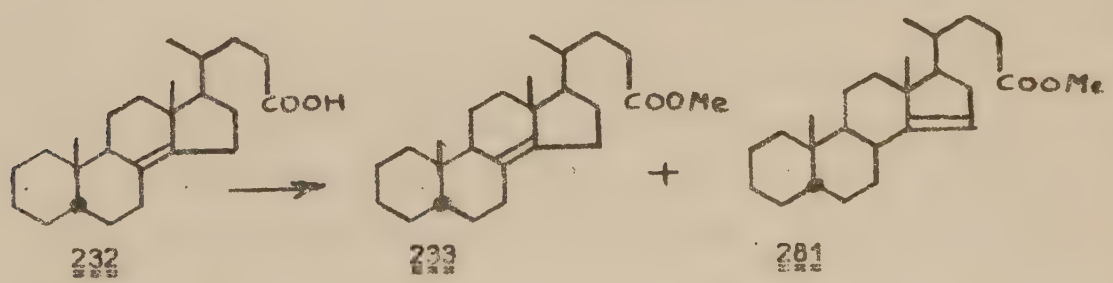
A - Préparation de Δ14(15) stéroïdes.

L'accès aux Δ14(15) stéroïdes à partir d'une double liaison 8(14) a lieu avec des rendements médiocres (139), par action de l'acide chlorhydrique sec dans le chloroforme à - 30° C, suivie d'une filtration sur alumine basique.

Or, par réduction du Dicéto apocholate de méthyle 237, par le procédé HUANG-MINLON, il est facile d'obtenir l'Acide Δ8(14) cholènique 232. Ce composé étant très peu soluble à température ordinaire dans le méthanol, il a paru nécessaire de tenter l'estérification par chauffage à reflux dans un grand excès de méthanol à 3 % d'acide chlorhydrique, jusqu'à dissolution complète du précipité. Le produit obtenu s'est avéré être un mélange de deux isomères de polarités voisines sur chromatoplaques de silice imprégnées de nitrate d'argent (alors qu'une seule tache est obtenue sur silice pure).

La séparation de ces isomères, très difficile selon les méthodes classiques, a été effectuée sur colonne d'alumine imprégnée de 20 % de nitrate d'argent (Ag^+ complexe les doubles liaisons différemment selon leur position), procédé préconisé par WOLOWSKI (140) pour les mélanges d'isomères éthyléniques, et qui s'est avéré extrêmement efficace dans ce cas particulier.

Il a été possible ainsi d'isoler, sans fraction intermédiaire :
70 % de (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 233
30 % de (5β) cholène-14(15) oate-24 de méthyle 281.



232 233 281

fig. 74

Bien que le rendement du procédé classique (139) soit de 38 %, cette méthode constitue avec un rendement de 30 % seulement, une préparation meilleure des Δ14(15) stéroïdes,à cause de sa mise en oeuvre facile et de la possibilité de recycler le produit de départ récupéré.

En présence d'un substituant Acétoxy-3α comme dans le cas de 236, le chauffage avec du méthanol à 3 % d'acide chlorhydrique hydrolyse l'acétate-3α en alcool-3α,et après trois heures environ apparaissent 20 % d'Hydroxy-3α (5β) cholène-14(15) oate 24 de méthyle 282 plus polaire et facile à séparer sur chromatoplaques silice-nitrate d'argent de l'isomère 8(14) 235. Si, par contre, 236 est traité à température ordinaire par le méthanol à 1 % d'acide chlorhydrique,selon la méthode de REICHSTEIN (141) pour hydrolyser les acétates en milieu acide, la réaction est complète après 24 heures sans qu'il y ait début d'isomèrisation en 282.(fig. 75).

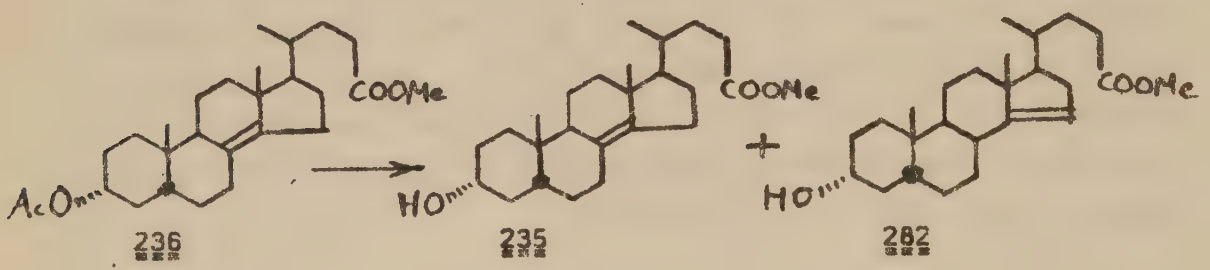


fig. 75

B - Tentatives d'hydroboration.

La réaction d'hydroboration permet d'introduire un groupe hydroxyle sur le carbone le moins substitué d'une double liaison : le réactif est le gaz diborane B_2H_6 qui réagit sur le carbone le moins substitué de la double liaison en donnant un alcoyl-borane.

L'hydrolyse de l'alcoyl-borane conduit à l'alcool. L'hydrolyse suivie d'addition d'eau oxygénée fournit la cétone.

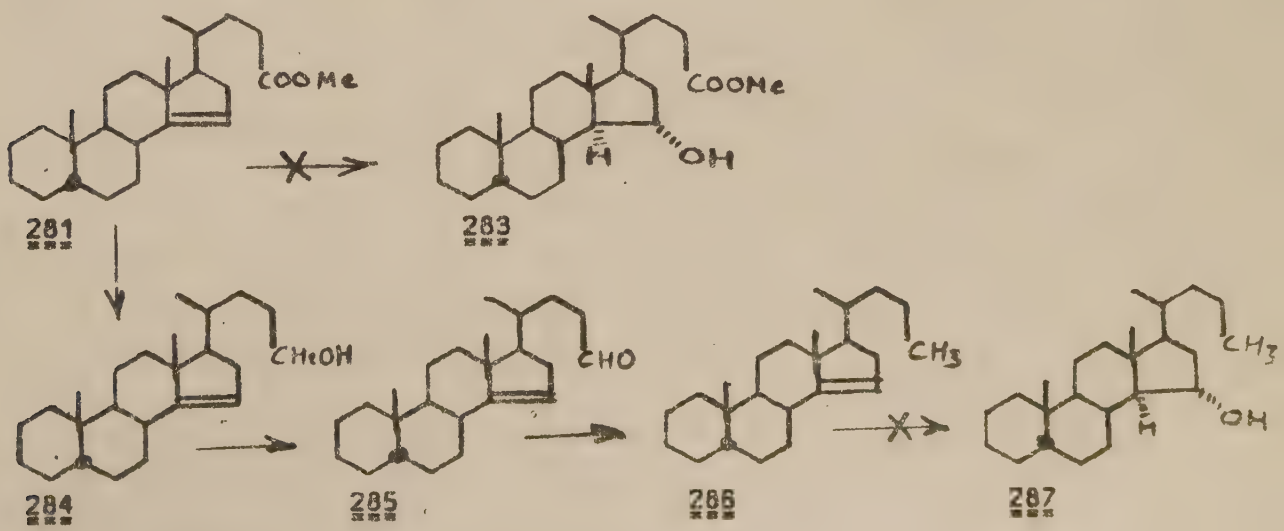
Du point de vue stéréochimique, l'hydrogène et l'hydroxyle ajoutés sont en position cis l'un par rapport à l'autre et sur un stéroïde l'addition se fait de préférence sur la face α, moins encombrée.

Dans certains cas il est possible d'effectuer la réaction d'hydroboration sans qu'il y ait réduction d'une fonction ester présente en alcool, à condition de suivre la réaction par chromatographie sur plaque. C'est ainsi qu'en hydroborant le (5β) cholène 14(15) oate-24 de méthyle 281, il paraissait possible d'introduire l'H-14α et l'OH-14α désirés dans 283 (fig. 76).

En fait dans ces conditions douces il n'y a aucune réaction. En prolongeant l'action du diborane, il se forme un produit contenant une fonction alcool, mais ne comportant plus d'ester-24.La réaction d'oxydation au carbonate d'argent du produit brut n'a pas donné l'aldéhyde-24.Sur chromatoplaque SiO_2 -$AgNO_3$, l'alcool précédent a un Rf inférieur à celui de l'alcool 284 de réduction de l'ester 281 , préparé ci-dessous, mais n'a pas été autrement caractérisé du fait de l'échec de la tentative suivante.

Afin de supprimer toute cause d'erreur, la chaîne latérale de 281 a été réduite en alcool 284 par l'hydrure de lithium-aluminium, oxydée en aldéhyde par le Carbonate d'argent 285 et réduite en hydrocarbure 286 par le procédé HUANG-MINLON.

L'hydroboration tentée sur 286 à diverses reprises n'a jamais donné l'alcool 15α 287 attendu, bien que, dans un cas analogue KIMURA et coll. (104) affirment, sans fournir de détails, avoir hydroboré le Dihydroxy-3α , 12α (5β) cholène 14(15) oate-24 de méthyle (fig. 45) (fig. 76).



281 283 284 285 286 287

fig. 76

C - Caractérisation de Δ14(15) stéroïdes.

La série ainsi obtenue de Δ14(15) (5β) stéroïdes à chaîne latérale plus ou moins oxydée, permet de compléter des données spectrométriques établies pour les Δ8(14) stéroïdes correspondants.

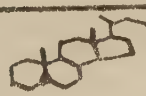
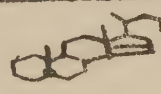
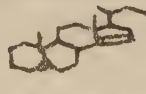
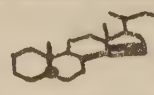
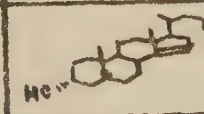
1/ Le proton en 15 est reconnaissable par la bande C-H vinylique à 3030 cm^{-1} peu intense et par les bandes νC = C trisubstituées à 1670 cm^{-1} et à 790-850 cm^{-1}.

2/ Le pouvoir rotatoire de ces composés permet d'attribuer à l'incrément dû à la double liaison Δ14(15) une valeur négative faible : $0 > \Delta(\Phi)_{589\ n.m.} > -10$.

conforme à celle de la littérature en l'absence des substituants-12α (127).

3/ Le proton 15 éthylénique apparait en R.M.N. à 5,1 ppm.

Les déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 sont résumés dans le tableau ci-dessous :

		Déplacement chimique ppm				Constante de déplacement	
		$CDCl_3$		C_6D_6 ou pyridine		Incrément ppm	
N°	Produit	Me 18	Me 19	Me 18	Me 19	Me 18	Me 19
255		0,635	0,905				
281		0,925	0,970	0,900	0,925	+0,290	+0,065
284		0,900	0,925			+0,265	+0,020
286		0,900	0,925	0,960	0,960	+0,290	-0,005
282		0,880	0,925			+0,245	+0,020

CHAPITRE II

INTRODUCTION STEREOSPECIFIQUE D'UN METHYLE - 14α

1 - METHYLATIONS EN 14α PAR ALKYLATION EN MILIEU BASIQUE.

1 - 1. Procédé par alkylation du céto-15 Δ8(14) stéroïde.

1/ Lors de la synthèse du Lanostérol, (48), a été mis au point un procédé de méthylation angulaire en position 14α , qui consiste à traiter un substrat Δ8(14) cétone-15 par l'iodure de méthyle,en présence de tertiobutylate de potassium en solution dans le tertiobutanol. Les premiers essais, en utilisant les conditions dans lesquelles il est possible d'introduire les méthyles en 4,4' à partir d'un céto-3 Δ4(5) stéroïde, ayant échoué , les auteurs avaient dû recourir à l'emploi d'un très grand excès de tertiobutylate de potassium (50 moles) et d'iodure de méthyle (70 moles). Il a été montré qu'après méthylation en 14α la double liaison se trouve en position 7(8).

2/ La stéréochimie de cette réaction peut alors être schématisée par le mécanisme suivant : (142) (fig.77) :

1°) il y a attaque préférentielle par la base forte du proton allylique 7 288, moins encombré que le proton 9. Le proton C14 étant plus acide que le proton C7, le carbanion obtenu se présente sous deux formes mésomères 289 et 290, la position 14 290, étant la plus nucléophile.

2°) il y a attaque SN_2 préférentielle du carbanion C14 290 sur ICH_3 du côté 14α,opposé aux méthyles 18β et 19β,qui créent une gêne stérique et excluent l'attaque par la face β.

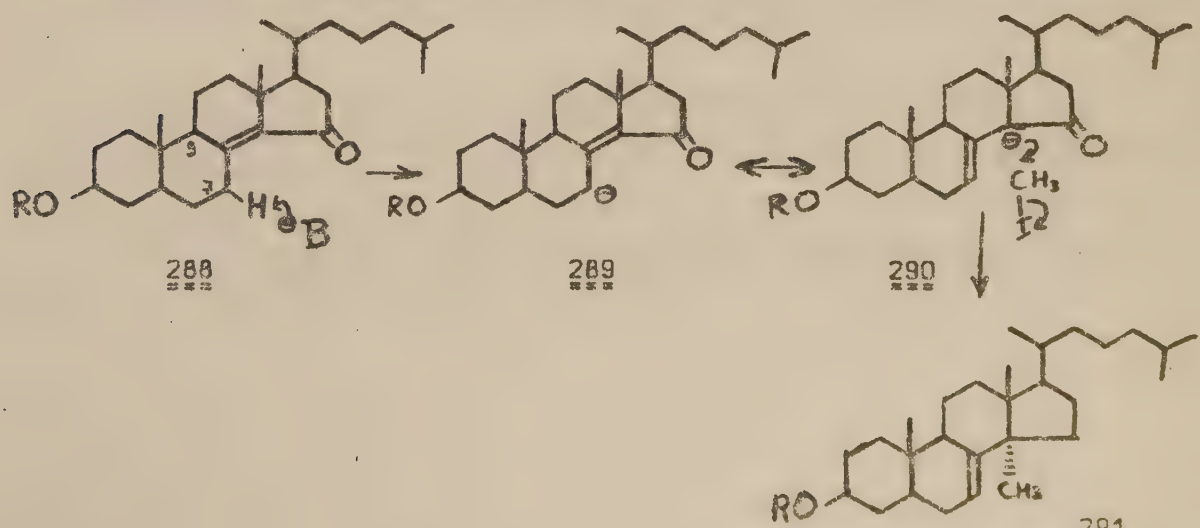
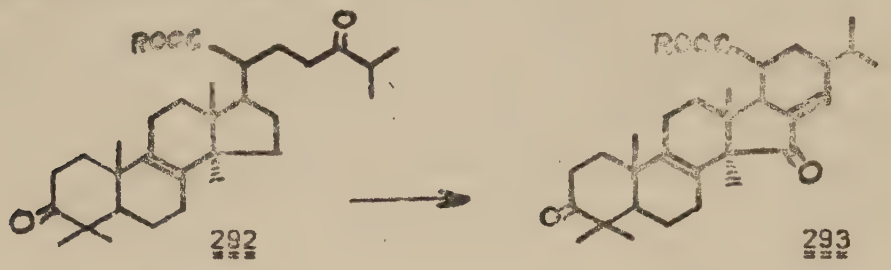


fig. 77

3°) Malgré les conditions brutales employées, il ne semble pas qu'il y ait méthylation concurrente en position 16. Un système trans-indanone tel que 291, obtenu après méthylation angulaire, ne s'énolise d'ailleurs pas facilement vers C16 : pourtant FRIED et coll. (85) cherchant à cycliser une chaîne latérale (cétone-24) 292 en position 16 en α de la cétone-15 293, n'ayant pu y parvenir par emploi de potasse méthanolique, avaient dû recourir au tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol comme agent de cyclisation. Ainsi, dans des cas moins favorables où le carbocation C11 serait moins réactif, ou encombré, la possibilité d'une réaction en C16 ne saurait être exclue à priori. (fig. 78).



292 293

fig. 78

3/ La synthèse du Lanostérol a enfin montré que le rendement de la méthylation en 14α est nettement amélioré après protection de l'OH-3β sous forme de benzoate, relativement stable en milieu basique. En effet, si l'OH-3β est estérifié sous forme d'acétate, ce groupe est rapidement saponifié et réagit avec l'iodure de méthyle en formant l'éther méthylique-3β très difficile à retransformer en alcool.

1 - 2. Procédé par méthylation d'un acétoxy-17β céto-15 stéroïde.

Les synthèses de céto-15 stéroïdes à partir de céto-17 stéroïdes précédemment décrites, (106) (107), de même que les procédés d'oxydation microbiologique en hydroxy-15 stéroïdes (143), ont permis de développer une autre voie d'accès aux méthyl-14α stéroïdes :

Développant un procédé décrit dans un brevet (144) qui permet la synthèse de la méthyl-14α céto-11 progestérone, PETTIT et BROWN parviennent à mettre au point la synthèse de la Méthyl-14α estrone 15 (145).

C'est ainsi, que par traitement de la Diacétoxy-3,17β estratriène-1,3,5(10) one-15 294, dont la synthèse est décrite plus haut (107), par l'iodure de méthyle en présence de t-butylate de potassium dans le tertiobutanol, ils obtiennent la cétone éthylénique 295 où l'acétate-17 a été éliminé. L'hydrogénation catalytique de 295 fournit la Méthyl-14α méthoxy-3 estratriène-1,3,5(10) one-15 296. Il est à noter que dans ces conditions le phénol a été méthylé. La réduction de BIRCH de 296 conduit ensuite au méthyl-14α céto-15 19-nor stéroïde 297 (fig. 79).

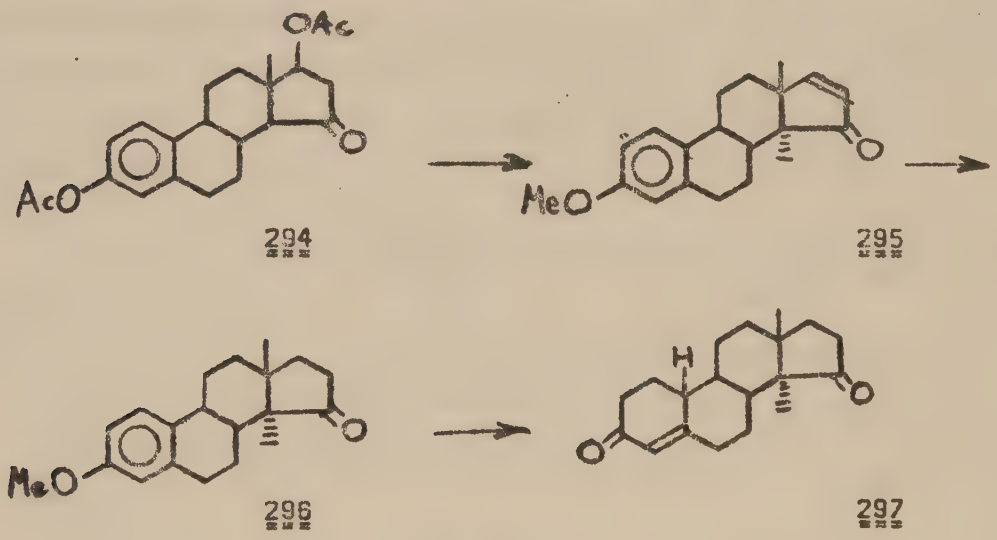


fig. 79

1 - 3. Autre procédé de méthylation angulaire.

L'emploi de t-butylate de potassium comme base forte dans les réactions d'alkylation, est le procédé le plus général.

CONIA et coll. ont étudié une autre base forte : le tertioamylate de sodium (146) qui est utilisée en solution dans le benzène ou le toluène.

Cette base forte, plus facile à manipuler que le t-butylate de potassium, remplace parfois avantageusement ce dernier.

Par exemple, le composé 298 a été méthylé par le tertioamylate de potassium avec un rendement de 93% en 299 au lieu de 24 % avec le t-butylate de potassium (147) (fig. 80).

298 299

fig. 80

2 - ETUDE DE LA METHYLATION EN 14α EN SERIE APOCHOLIQUE.

2 - 1. Etude des conditions rendant possible la méthylation en 14α .

1/ Alors que la réaction de méthylation en 14α par l'iodure de méthyle tertiobutylate de potassium s'effectue avec un rendement de 70 % environ dans le cas du Benzoyloxy-3β céto-15 cholestène-8(14) 272 Bis (148), les essais préliminaires qui avaient été tentés sur le premier substrat Δ8(14) céto-15 obtenu : le Diacétoxy-céto-15 apocholate de méthyle 263 n'avaient pas donné de traces de méthylation en 14α , même en remplaçant le t-butylate par le t-amylate. Les discussions précédentes permettent d'avancer quelques explications qui ont conduit à étudier en détail les conditions requises pour introduire un méthyle-14α . Ce sont ces études qui ont nécessité la synthèse préalable des diverses structures décrites dans le précédent chapitre.

2/ L'introduction d'un méthyle-14α peut-être gênée pour diverses raisons :

1°) la jonction A/B cis crée une gêne stérique qui rend difficile l'approche de la face α du stéroïde par CH_3I et peut aussi donner lieu à des effets conformationnels qui rendent le carbanion C14 moins réactif.

2°) la chaîne latérale peut donner lieu à des réactions secondaires, telles que la condensation de CLAISEN de l'ester méthylique 24 en α de la cétone-15.

3°) les substituants du squelette peuvent donner des réactions secondaires : acétates saponifiés et éthérifiés en groupes méthoxy, cétones saturées alkylées en position α etc.

4°) un substituant-12α axial peut encore augmenter l'encombrement de la face α déjà important du fait de la jonction A/B cis.

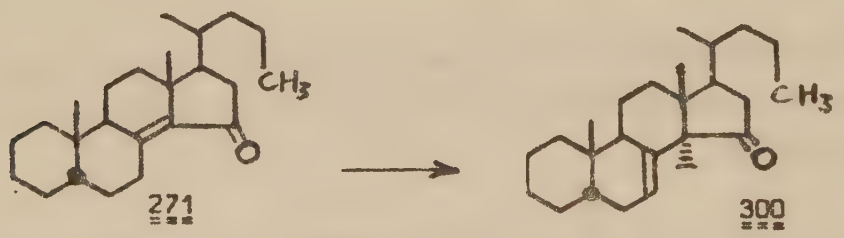
3/ Une étude systématique de ces divers points a alors été entreprise afin de déterminer d'abord si la méthylation est possible en série A/B cis, et ensuite quels groupements fonctionnels doivent-être transformés, protégés ou éliminés pour obtenir un rendement convenable.

2 - 2. Etude expérimentale des conditions de méthylation.

1/ Rôle de la jonction A/B cis :

Le Céto-15 (5β) cholène-8(14) 271 dépourvu de substituants sur le squelette et sur la chaîne a été méthylé en 14α 300 avec un rendement de 60 % par l'iodure de méthyle-t-butylate de potassium en solution dans le tertiobutanol. La réaction a nécessité un temps plus long (une nuit), et un excès plus grand de réactif (au moins 100 équivalents), qu'en série A/B trans. Le produit obtenu 300 a une double liaison en position 7(8) caractérisée par R.M.N. (proton 7 éthylénique) et non en position 8(9) tétrasubstituée.

La jonction A/B cis ne crée donc pas un encombrement suffisant pour empêcher la méthylation en 14α .(fig. 81).



271 300

fig. 81

2/ Rôle de la chaîne latérale.

Le Céto-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 267 dépourvu de

substituants sur le squelette, mais ayant une chaîne latérale ester, a été méthylé dans les conditions standard définies précédemment. Après estérification du produit brut de méthylation par le diazométhane, un produit méthylé en 14α 301 a pu être isolé mais avec un rendement inférieur à 10 %. (fig. 82).

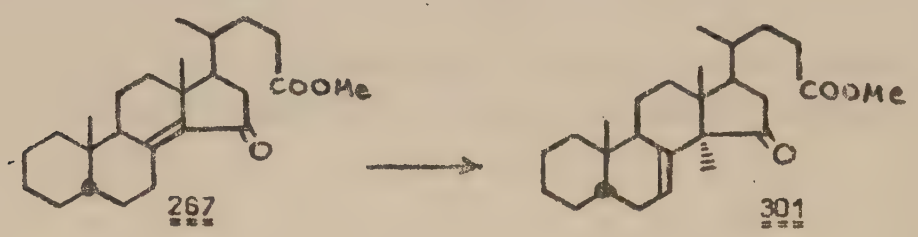


fig. 82

D'autre part, si on place l'ester 267 en milieu basique (t-butylate de potassium dissous dans le t-butanol) dans les conditions mêmes de la réaction de méthylation, mais sans ajouter l'iodure de méthyle, seule une fraction infime du produit de départ peut-être récupérée après réestérification au diazométhane.

De même, les substrats Diacétoxy-céto-15 apocholate de méthyle 263 et Ethoxy-Carbonyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 265 se dégradent en milieu basique et sont difficilement récupérables (cf p76, la corrélation chimique effectuée entre ces composés).

L'explication probable de ce fait pourrait être une condensation de CLAISEN du carboxyméthyle-24 qui s'effectue en α de la cétone-15 éthylénique, ou peut-être du produit méthylé en 14α , avec formation d'une β-dicétone 302 qui se dégrade aussitôt en milieu basique. Ceci impliquerait une énolisation de la cétone-15 vers C16 dont un précédent a déjà été signalé (85) (fig. 83).

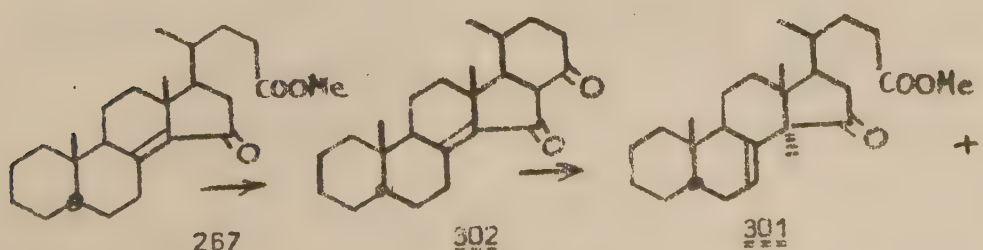


fig. 83

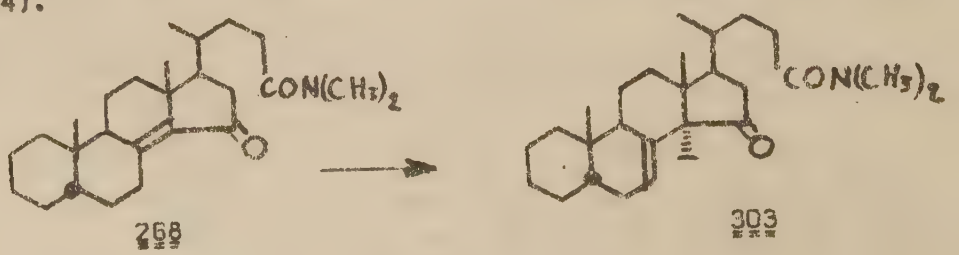
Le produit de méthylation en 14α de 267 isolé avec un rendement de 10 % est en fait un mélange qui contient, selon le spectre de masse (cf. p. 100), le produit méthylé attendu 301 en proportion minoritaire. Il est accompagné de produits plus lourds dont la structure n'est pas facile à déterminer et qui résultent vraisemblablement de méthylations ultérieures de la β-dicétone 302 qui subit ensuite un réarrangement comportant une ouverture de cycle.

L'absence de pics à $\frac{m}{e}$ 414 et $\frac{m}{e}$ 428 exclut la présence d'un ou deux méthyles supplémentaires en 18, ce qui est en faveur d'un mécanisme d'alkylation-réarrangement de la β-dicétone 307 (fig. 83).

L'introduction d'un méthyle en 14α ne peut donc pas être effectuée en présence d'une chaîne latérale ester méthylique-24, qui est présente dans la plupart des produits d'oxydation allylique en 15 d'accès facile, à partir de l'Acide apocholique.

Afin de confirmer le rôle néfaste de la chaîne latérale carboxyméthyle-24, et aussi de trouver un groupe protecteur stable en milieu basique fort qui soit facile à régénérer en fonction réactive, il a paru avantageux de bloquer la chaîne latérale sous forme de N-diméthylamide-24 268.

La méthylation en 14α s'effectue alors avec un rendement convenable et fournit 40 % de Méthyl-14α céto-15β cholène 8(14) N-diméthylamide-24 303 (fig. 84).



268 303

fig. 84

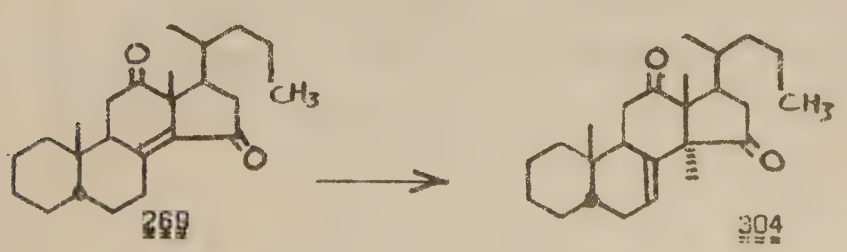
Le choix du groupe N-diméthylamide a essentiellement résulté de la possibilité ultérieure de le réduire en aldéhyde par le triéthoxyhydrure de lithium-aluminium (réf. (126) déjà citée). Ceci ouvre la voie aux synthèses de diverses chaînes latérales par action d'organo-magnésiens par exemple. Mais, la préparation du Δ8(14) céto-15 stéroïde de départ 268 est rendue fastidieuse du fait que les méthyles de l'amide réagissent lors de l'oxydation allylique et l'isolement de 268 exige des chromatographies très délicates. C'est pour ces raisons, et surtout pour utiliser le substrat Δ8(14) céto-15 264 qui est le plus simple à préparer, que diverses réactions d'aminolyse d'un ester ont été envisagées. (cf p 118).

3/ Rôle des substituants du squelette.

Les premiers essais effectués sur 263 qui comporte des acétates 3α, 12α et un carboxyméthyle-24 avaient montré l'absence de tout produit méthylé. Mais les spectres I.R. de certaines fractions montrent l'apparition de bandes vers 2820 cm^{-1} attribuables à des groupes méthoxy, réaction secondaire signalée lors de la synthèse du Lanostérol.

Puisque, d'une part, une fonction cétone-12 favorise l'oxydation allylique en 15 et, d'autre part, permet la synthèse des triterpènes tétracycliques substitués en 12 (Acide polyporénique A 139), il importait de savoir, si, dans les conditions de méthylation en 14α, il pouvait se produire une méthylation concurrente en position 11, très encombrée.

La méthylation du modèle 269 à chaîne latérale saturée, et n'ayant qu'un substituant céto-12, fournit un rendement de 80 % de produit méthylé en 14α 304 (fig. 85). Il n'y a pas, selon les spectres de R.M.N. et de masse, de méthylation concurrente en 11.



269 304

fig. 85

4/ Encombrement créé par un substituant 12α axial.

Un groupe acétoxy-12α se transformant dans les conditions de méthylation en groupe méthoxy, seul le rôle d'un groupe benzoyloxy-12α résistant en milieu basique a de l'intérêt. Or, il est connu qu'il est impossible d'estérifier l'OH-12α d'un méthyl-14α stéroïde par le chlorure de benzoyle à cause de l'encombrement créé par le méthyle 14α . La réaction inverse a toutes chances d'être très défavorisée (149) et il est préférable de ne pas effectuer la réaction de méthylation en 14α, en présence d'un substituant 12α .

2 - 3. Tableau récapitulatif des méthylations en 14α effectuées.

Les résultats des méthylations en 14α effectuées sont résumés dans le tableau suivant :

Produit de départ	Produit d'arrivée	R_1	R_2	R_3	Rdt %
272,819	305	φCOO-3β (5α)	H_2	CH_2-$CH(CH_3)_2$	70
271	300	H_2	H_2	CH_3	60
267	301	H_2	H_2	COOMe	10 (mélange)
268	303	H_2	H_2	$CON(Me)_2$	40
269	304	H_2	=O	CH_3	80
263		AcO-3α	AcO-3α	COOMe	0
264		EtOCOO-3α	=O	COOMe	0

2 - 4. Conclusions.

En conclusion de cette étude systématique, il apparait que la méthylation en 14α :

- peut s'effectuer malgré l'encombrement créé par la jonction A/B cis.
- ne peut avoir lieu en présence d'un substituant 12α axial.
- n'a un rendement convenable qu'après protection des groupes fonctionnels réactifs en milieu basique (chaîne latérale carboxyméthyle-24 en particulier)
- peut s'effectuer en présence d'un groupe céto-12 sans méthylation concurrente en position 11.

De plus, les produits obtenus ont une double liaison en position 7(8) exclusivement (proton H-7 éthylénique qui résonne en R.M.N. vers 6,3 ppm). Le mécanisme décrit au début du chapitre s'applique donc aux réactions de méthylation en milieu basique de Δ8(14) cétones-15 de la série A/B cis.

2 - 5. Caractérisation des méthyl-14α céto-15 stéroïdes obtenus.

1/ Le mécanisme des réactions de méthylation en milieu basique par l'iodure de méthyle, et surtout la mise en évidence par RINGOLD et coll. (150) de la possibilité de déconjuguer une cétone éthylénique (Δ4 céto-3 stéroïde) par simple traitement par le t- butylate de potassium dans le t-butanol, impose de caractériser soigneusement les produits obtenus.

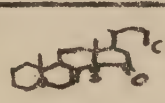
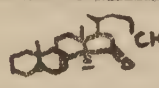
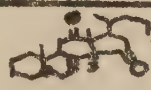
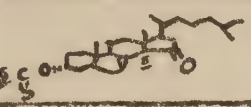
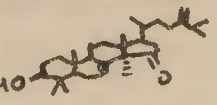
2/ Les spectres I.R. montrent la réapparition de la bande à 1745 cm^{-1} caractéristique d'une cyclopentanone, et l'apparition d'un proton éthylénique à 3030 cm^{-1}.

3/ Les spectres U.V. ne présentent plus d'absorption vers 259 n.m. et montrent la disparition de la cétone-15 éthylénique de départ.

4/ Les spectres de R.M.N. montrent l'existence d'un pic à 6,3 ppm attribué au proton éthylénique en 7, très déplacé vers les champs faibles du fait qu'il se trouve dans le plan du C=O 15.

La courbe d'intégration du spectre de R.M.N. dans la zone des méthyles montre l'existence d'un méthyle supplémentaire, dont le pic n'est pas facile à reconnaître, à cause des recouvrements, et qui se trouve vers 1,1 ppm.

Les déplacements chimiques des méthyles 18, 19 et 14α sont inscrits dans le tableau suivant :

δ ppm										
40	Méthyl-14α stéroïde	$CDCl_3$			C_6D_6			Effet de solvant		
		Me-18	Me-19	Me-14α	Me-18	Me-19	Me-14α	Me-18	Me-19	Me-14α
301		0,875	0,790	1,220						
303		0,870	0,780	1,170						
300		0,870	0,785	1,210	0,910	0,740	1,100	+0,040	-0,045	-0,110
304		1,050	0,995	1,235	0,910	0,800	0,975	-0,140	-0,195	-0,160
305		0,930	0,800	1,130						
306		0,82	1,02	1,10						

Les incréments de ZURCHER du groupe Me-14α peuvent être calculés par différence entre les valeurs précédemment obtenues, et les valeurs calculées à partir des incréments fournis par la littérature pour les substituants cétone-15 et Δ7 (132).

	Me 18	Me 19		Me 18	Me 19
(5β) cholane de base	Déplacement de base 0,620	0,900	Me14α céto-15 (5β) cholène 7(8)	Déplacement de base	
Substituant	Incréments (ppm)		Substituant	Incrément	
Cétone-15	+ 0,075	+ 0,008	Désoxy-12α	/	/
Δ7(8)	- 0,117	- 0,008	Cétone-12	+ 0,180	+ 0,210
Méthyle-14α	+ 0,292	- 0,115			
Me 14α Céto-15 Δ7(8)	+ 0,250	- 0,115			
Me 14α Dicéto-12(15) Δ7(8)	0,430	0,095			

L'incrément relatif à la cétone-12 semble différer des valeurs précédentes, dans ce cas. Mais les données de la littérature sont trop incomplètes pour effectuer des comparaisons et déduire des conclusions générales, d'un nombre de structures trop limitées.

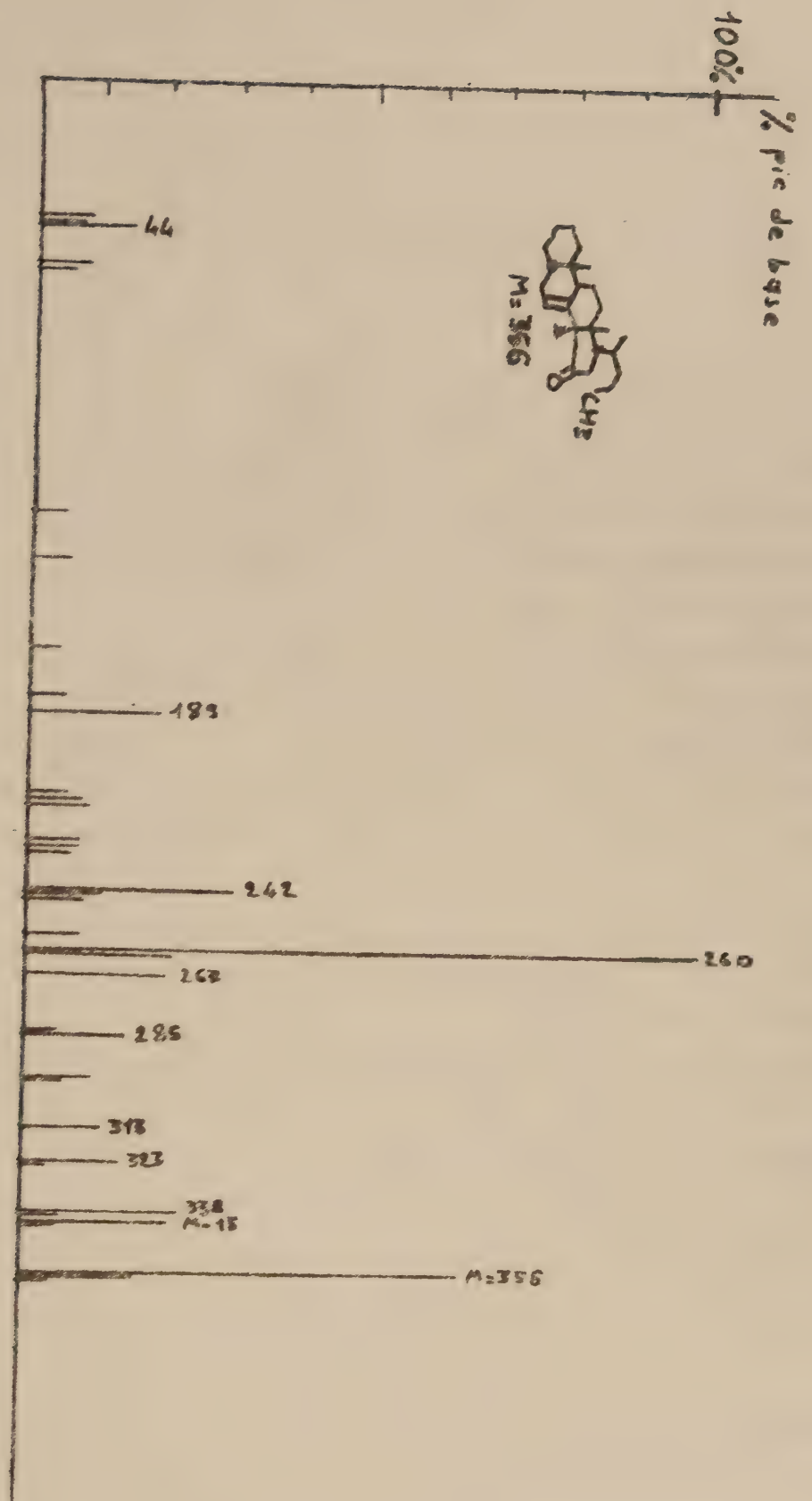
5/ Les pouvoirs rotatoires des stéroïdes méthylés en 14α ont été mesurés dans le dioxanne à 25° C. Le calcul des rotations moléculaires correspondantes permet d'attribuer à la cétone-12 de 304 un incrément $[\Delta\phi]_{589\,nm}(CO\,12) = +\,65°$ inférieur à celui généralement admis pour une cétone-12 indépendante (+ 270). L'introduction du méthyle 14α à partir d'un substrat Δ8(14) céto-15 dépourvu de substituant-12

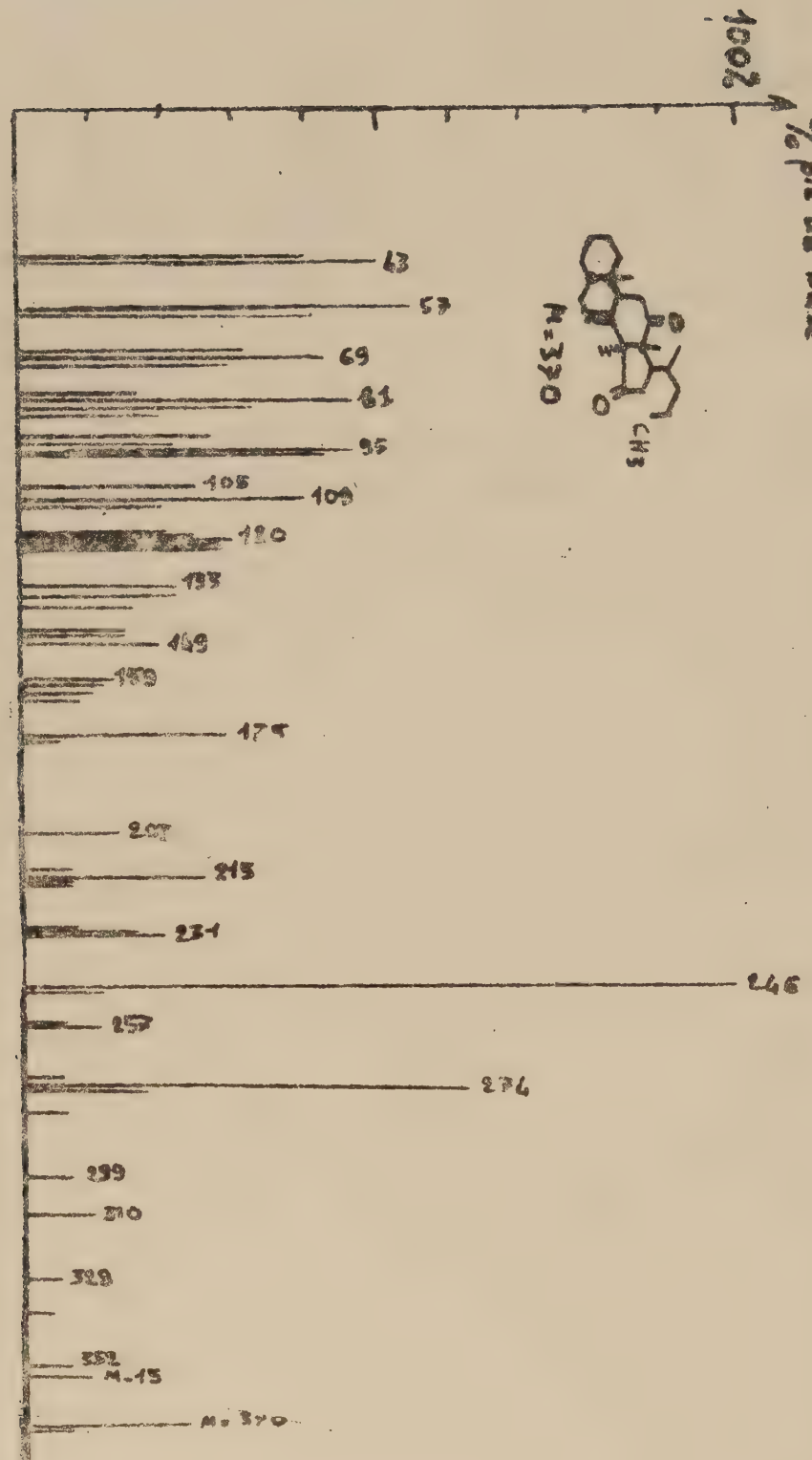
crée un abaissement de la rotation moléculaire compris entre - 200 et - 300° dans les trois cas étudiés, valeur conforme à celle de la littérature (-270°C) décrite dans la synthèse du Lanostérol (48).

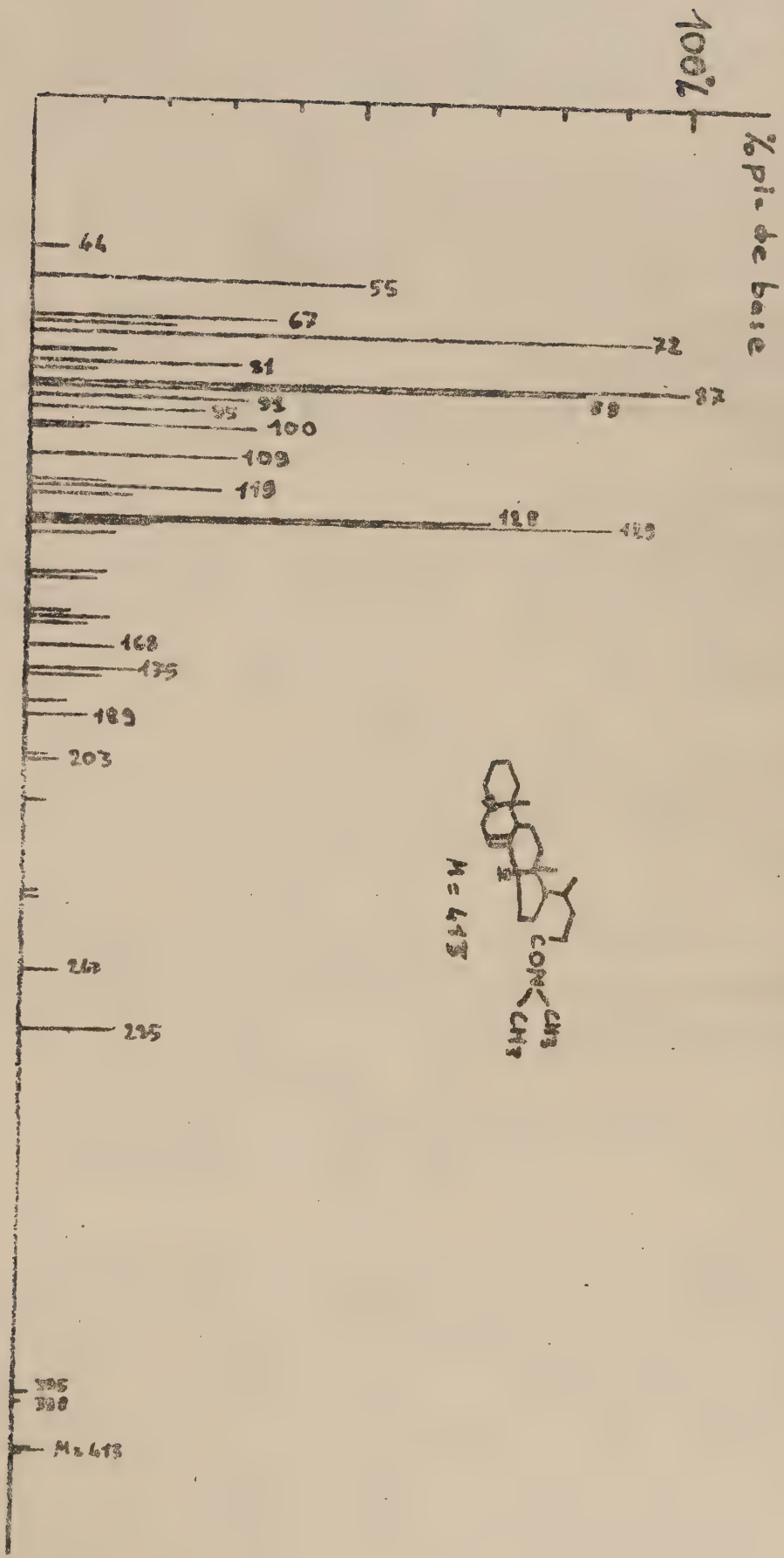
Toutes ces données spectrométriques restent néanmoins incomplètes car elles ne peuvent éliminer la possibilité qu'un méthyle supplémentaire en 11 ou en 16 se soit introduit : ce méthyle placé en α d'une cétone apparaitrait sous forme d'un doublet difficile à distinguer et se superposant au méthyle 14α en R.M.N.

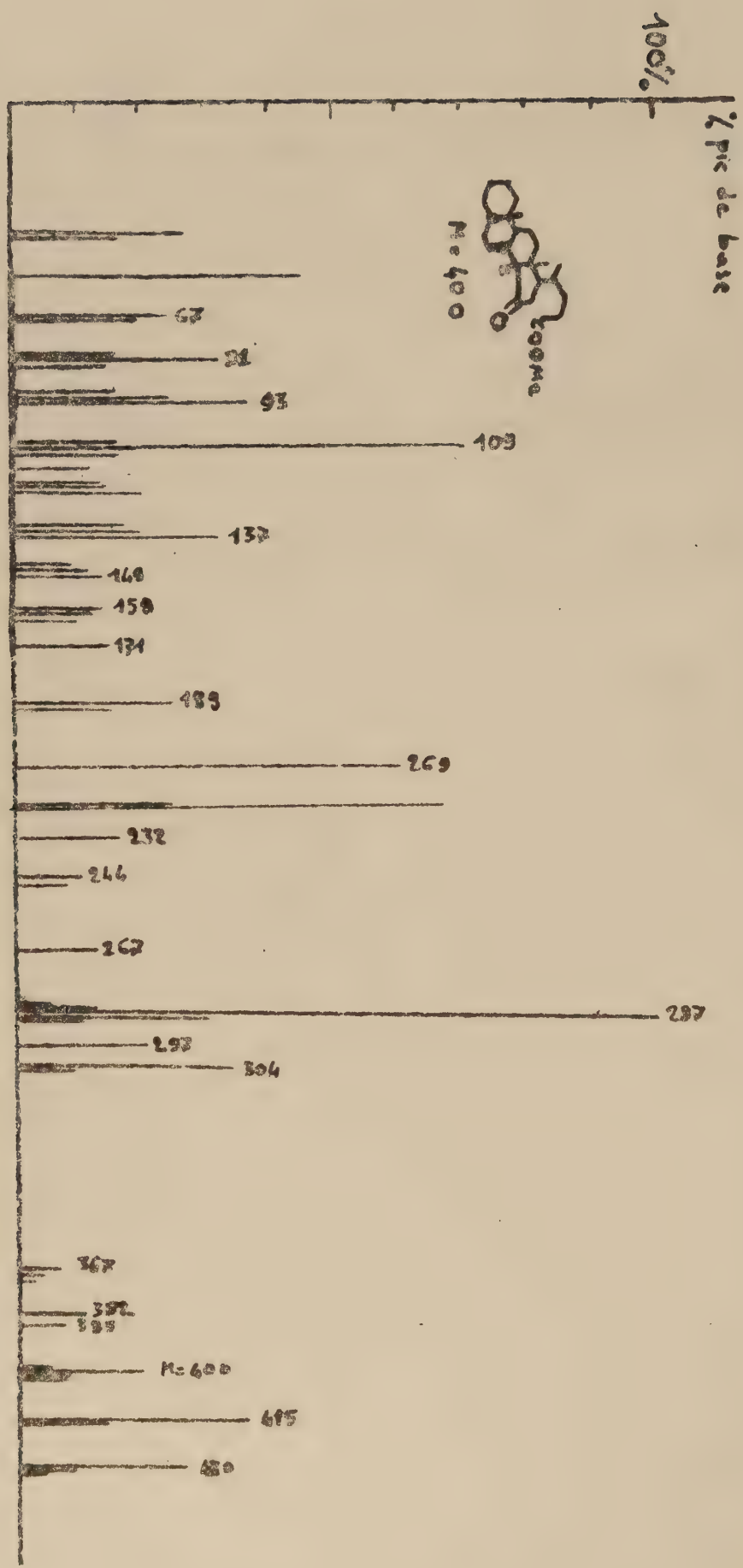
5/ Aussi est-ce la spectrométrie de masse qui apporte la confirmation réelle des structures proposées.

Les spectres de masse des quatre produits méthylés sont reproduits ci-dessous :


100%
% pic de base
44
183
242
260
268
285
318
323
338
M-15
M=356
M= 356
CH3


100%
% pic de base
M=320
CH3
O
43
53
69
81
95
105
109
120
133
149
159
175
207
215
231
246
257
274
299
310
328
352
M-15
M-320


100%
% pic de base
44
55
67
72
81
87
89
93
95
100
109
119
128
129
168
175
189
203
242
245
295
298
M = 413
M = 413
COOCH3
CH3


100%
% pic de base
M+ 400
COOMe
67
81
93
109
132
148
158
171
189
269
232
244
267
287
293
304
367
382
385
M+ 400
415
450

Leur intérprétation peut-être effectuée de la manière suivante :

1/ Spectre du Méthyl-14α céto-15 (5β) cholène-7(8) 300.

Le pic moléculaire est M = m/e 356

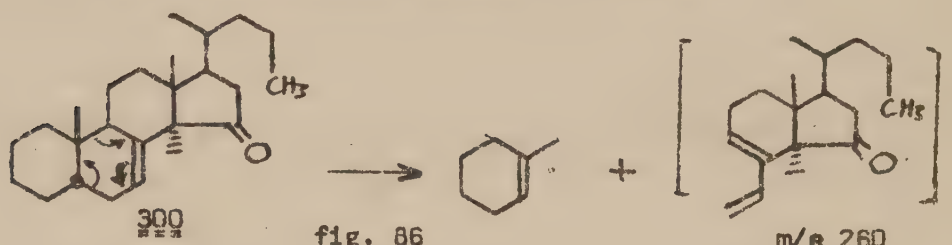
Le pic M-15 : correspond à la perte d'un méthyle-vraisemblement 14

Le pic M-18 : correspond à la perte de H_2O

Le pic M-71 (m/e 285) correspond à la perte de la chaîne latérale.

Le pic M-89 : résulte de M-71 par perte de H_2O

Le pic M-96 (m/e 260) - qui est le pic de base - résulte de la fragmentation "RETRO-DIELS" induite par la double liaison 7(8) selon le mécanisme suivant : (fig. 86).



300 fig. 86 m/e 260

Le pic m/e 242 : résulte du pic de base par perte d'eau

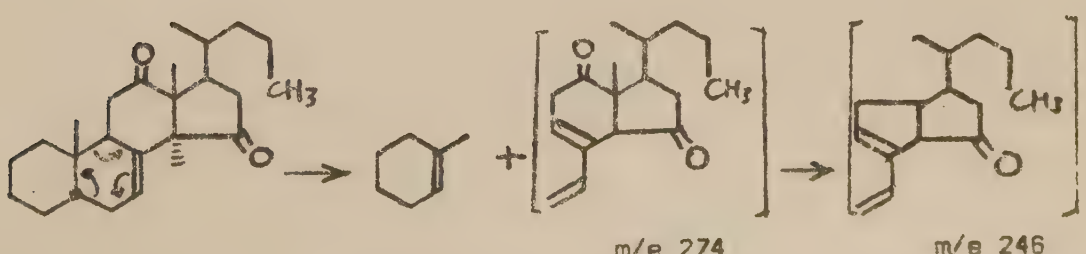
Le pic m/e 189 résulte du pic de base par perte de la chaîne latérale (71).

2/ Spectre de Méthyl-14α dicéto-12,15 (5β) cholène 8(14) 304.

Le pic moléculaire est M (m/e 370)

Le pic M-96 (m/e 274) résulte de la fragmentation " RETRO-DIELS " décrite précédemment.

Le pic (m/e 246) est le pic de base et résulte du fragment m/e 274 par perte de CO (28). (fig. 87).



m/e 274 m/e 246

fig. 87

Le pic (m/e 231) : résulte du pic (m/e 246) par perte d'un méthyle

Le pic (m/e 203) : résulte du pic (m/e 274) par perte de la chaîne latérale (71).

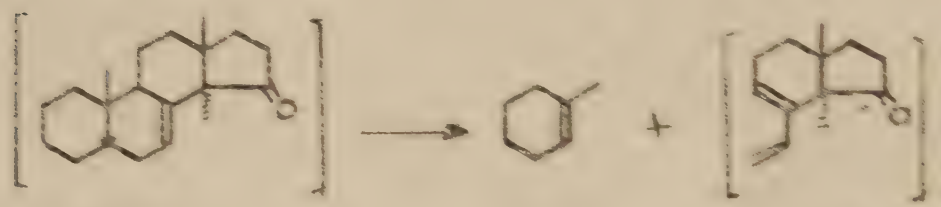
Le pic (m/e 175) : résulte du pic de base (m/e 245) par perte de la chaîne latérale.

3/ Spectre du Céto-15 (58) cholène- 8(14) N-diméthylamide-24 $\frac{303}{257}$

Le pic moléculaire M (m/e 413) donne naissance aux pics M-15 et M-18 par perte d'un méthyle et de H_2O.

Le pic M-128 (m/e 285) : correspond à la perte de la chaîne latérale

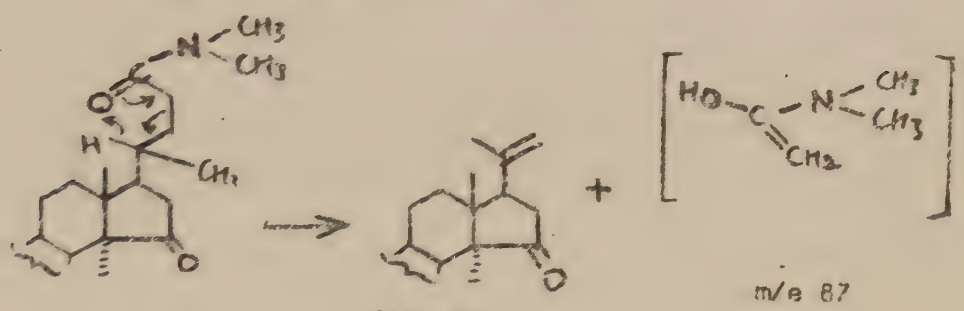
Le pic (m/e 188) résulte du pic (m/e 285) par fragmentation " RETRO-DIELS" déjà décrite (perte de 96) (Fig 87 bis)



m/e 285 m/e 188

fig. 87 bis.

Le pic (m/e 87) et le pic de base qui correspond à une fragmentation du type MAC-LAFFERTY. (fig. 88)



m/e 87

fig. 88

alors que le Pic(m/e 72) correspont à $CON(Me)_2$

4/ Spectre de masse du Méthyl -14α céto-15 (5β) cholène-7(8) oate 24 de méthyle 301

Le spectre comporte trois pics m/e = 400 ; m/e = 415 et m/e 430.

Le produit de monométhylation attendu 301, a une masse moléculaire M = 400 et le pic moléculaire serait alors (m/e 400).

La preuve que (m/e 400) est le pic moléculaire attendu provient de la présence des pics suivants :

m/e = 385 (M-15) correspond à la perte d'un méthyle

m/e = 382 (M-12) correspond à la perte d'H_2O.

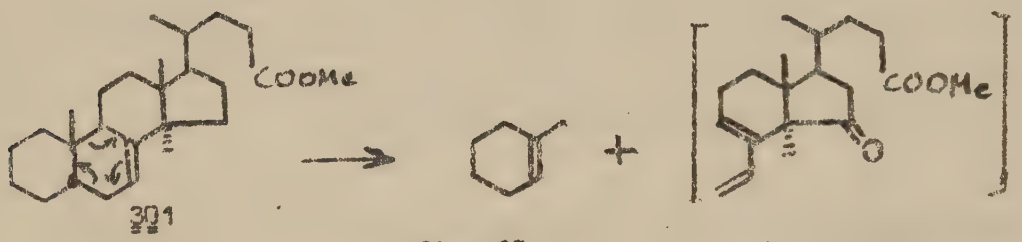
m/e = 304 (M-96) provient de la fragmentation " RETRO-DIELS " décrite précédemment.

m/e = 189 provient de mic m/e 304 par perte de la chaîne latérale (115).

Ces fragmentations sont en accord avec celles des structures analogues précédemment décrites et établissent la présence du produit monométhylé en 14α 301 dans le mélange mais en proportions minoritaires.

Le pic m/e 430 peut être considéré comme un autre pic moléculaire qui, par perte de méthyles, fournirait les pics m/e 415 et peut être m/e 400.

Le pic m/e 287, pic de base, peut alors s'expliquer par perte de la chaîne latérale (115) et soit de C_2H_4, soit CO (28). (fig. 89).



301

fig. 89

m/e 304

L'étude des spectres de masse montre que les principales fragmentations sont les suivantes :

1°) fragmentation selon le mécanisme " RETRO-DIELS " à partir du cycle B insaturé en position 7(8).

2°) perte de la chaîne latérale si elle est fonctionnalisée.

3°) perte d'un CH_3 et de H_2O à partir de fragments contenant la cétone-15. La perte d'eau n'a pu être expliquée.

C H A P I T R E III

TRANSFORMATIONS DES CYCLES A et B : INFLUENCE DE LA JONCTION A/B cis.

1 - ISOMERISATION DE LA DOUBLE LIAISON 7(8) en POSITION 8(9).

1 - 1. Quelques exemples d'isomérisations de la position 7(8) à 8(9).

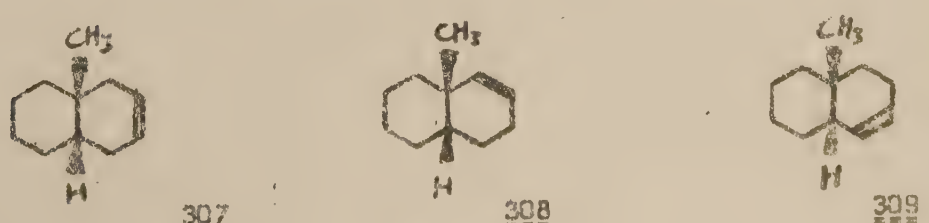
1/ Lors de la synthèse du Lanostérol (48), le produit de méthylation en 14α comporte une fonction cétone-15 qui est réduite en hydrocarbure par action de l'hydrazine anhydre. Cette phase n'est pas nécessaire pour obtenir l'Acide sulphurénique, hydroxylé en 15.

La synthèse du squelette est alors poursuivie par l'isomérisation de la double liaison 7(8) en position 8(9) tétrasubstituée. Cette réaction s'effectue par action d'acide chlorhydrique sec dans le chloroforme, à température ambiante, mais avec un rendement très faible de 25 %.

2/ Dans le cas des trois isomères éthyléniques des méthyl-cis-Octalines 307, 308, 309 (fig. 90), et contrairement aux octalines à jonction trans, BUCOURT a montré (151) que l'isomère 309 est le plus stable, tandis que l'isomère 307 est le moins stable.

Cet argument permet de prévoir que l'isomérisation de la double liaison 7(8) en position 8(9) tétrasubstituée difficile en série A/B trans sera facilitée en série A/B cis.

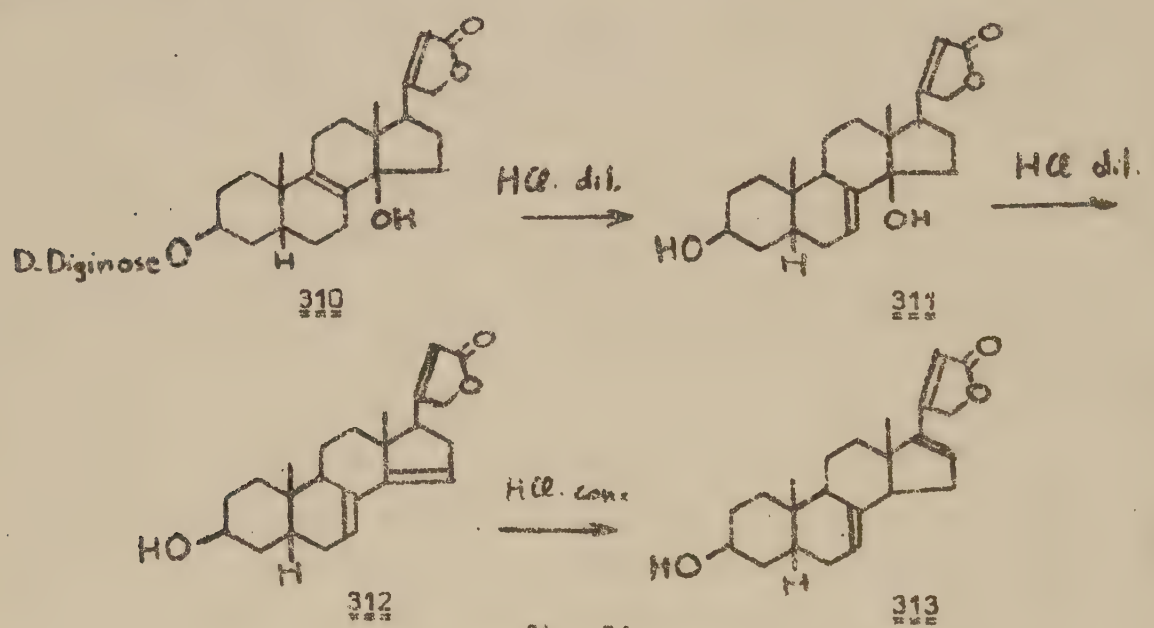
Une autre confirmation provient du fait qu'un céto-3 stéroïde de la série A/B cis s'énolise préférentiellement vers la position 4 (au lieu de la position 2 en série A/B trans).



307 308 309

fig. 90

3/ Mais, un argument contraire provient des travaux de TSCHESCHE (152), qui avait isolé un glycoside: l'Advrenine 310, et qui avait cherché à obtenir l'aglycone correspondante par hydrolyse avec l'acide chlorhydrique dilué. L'aglycone obtenue donnait un test de TORTELLI-JAFFE négatif, alors que le glycoside de départ donnait un test positif. Ceci a conduit à donner à l'aglycone la formule 311, et montre qu'en série A/B cis, la double liaison 8(9) migre en présence d'acide en position 7(8), qui parait être plus stable. (fig. 91).



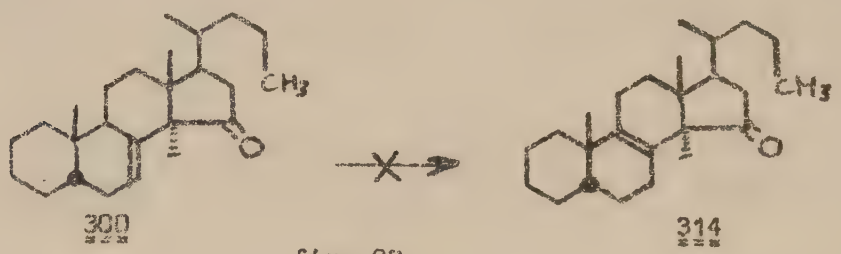
310 311 312 313

fig. 91

L'alcool allylique 311 est facilement déshydraté en diène-5,7 312 qui, traité par l'acide chlorhydrique concentré, conduit à l'isomère 313 dont la double liaison 7(8) n'a pas migré (fig. 91).

1 - 2. Essai d'isomérisation Δ7(8)⟶ Δ8(9) en série A/B cis.

L'essai d'isomérisation du composé méthylé en 14α le plus simple 300 a été effectué dans les conditions exactes utilisées pour cette même réaction lors de la synthèse du Lanostérol, c'est-à-dire par action d'acide chlorhydrique sec, traversant une solution du dérivé éthylénique dans le chloroforme refroidi à - 20° C.; il n'y a aucune isomérisation en 314, et même en opérant à température ordinaire seules des réactions de dégradation sont observées. (fig. 92).



300 314

fig. 92

1 - 3. Interprétation des résultats obtenus.

1/ L'interprétation de la stabilité de la double liaison en position 7(8) en série A/B cis est assez complexe :

Du point de vue expérimental, l'exemple de la préparation de l'Acide apocholique 220, par déshydratation de l'Acide cholique 140 (113), est en faveur d'une migration facile de la double liaison 7(8) en position 8(14) tétrasubstituée plus stable en milieu acide. De même, COLEMAN et BAUMANN (153) avaient montré que le (5β) cholestène-7(8) ol-3β est isomérisé en (5β) cholestène-8(14) ol-3β en milieu acide.

Pourtant, les travaux de LISTON et coll. (154) semblent au contraire prouver, que même l'action prolongée d'acides forts n'effectue pas l'isomérisation de la liaison 7(8) en 8(14) ou 8(9).

Aussi, une première hypothèse relative au mécanisme de l'isomérisation par l'acide chlorhydrique sec dans le chloroforme (139) se trouve exclue : il pourrait être, en effet, difficile d'ajouter une molécule d'HCl, le chlore venant en 8β , position particulièrement encombrée en série A/B cis par les méthyles 18 et 19. L'élimination trans-diaxiale d'HCl est la deuxième étape et elle peut faire intervenir lesprotons 7, 9 et 14, le proton 14 étant favorisé parce qu'il est plus accessible que le proton 9 et parce que la double liaison formée en 8(14) créé la meilleure décompression stérique.

2/ L'analyse conformationnelle selon la méthode des angles dièdres de BUCOURT (155), permet une approche plus précise du problème :

a) L'analogie avec les cas des méthyl-cis décalines permet de prévoir la stabilité relativement plus grande en série A/B cis de la double liaison en position 8(9), la position 14α étant occupée par le méthyle angulaire. De plus, l'isomérisation Δ7(8) ⟶ Δ8(9) diminue les intéractions stériques ($CH_3$18-$CH_3$19, $CH_3$19-H11β ; $CH_3$19-H6β ; H9α - H2α ; H9α -H4α ; H9α - CH_3-14α), et seules les interactions (H7α -CH_3-14α et H7α - H4α) sont créées. (cf. modèles de DREIDING) (fig. 93).

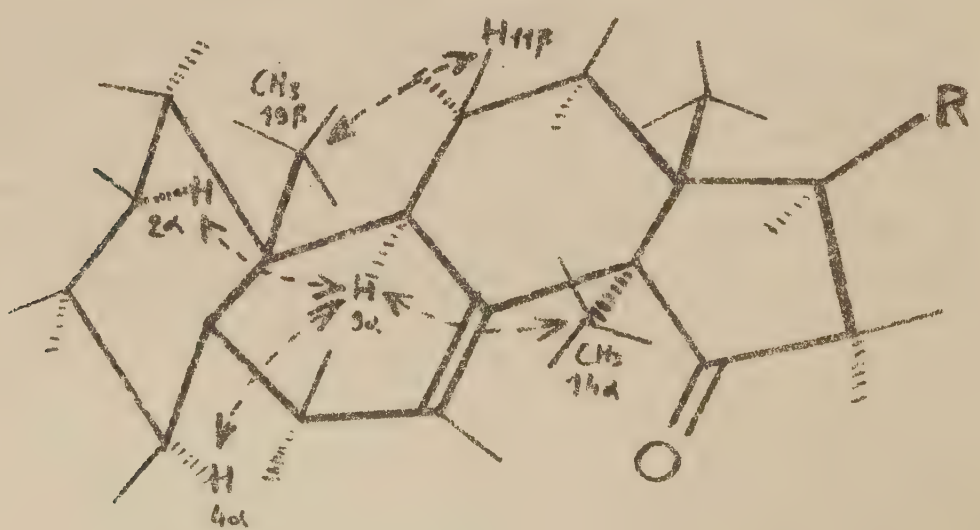
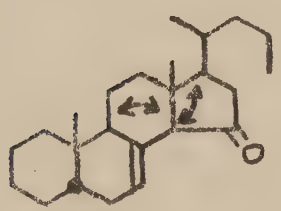


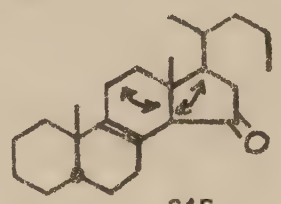
fig. 93

b) En considérant la déformation des angles dièdres causée dans les cycles C et D (fig. 94), soit par la double liaison 7(8) 315, soit par la double liaison 8(9) 316, dans chaque cas, il y a ouverture de l'angle dièdre para-11,12 ; 14,13 qui crée un " aplatissement " du cycle D. La présence d'un groupe cétone-15 entraine un aplatissement analogue du cycle D et par conséquent la transmission de l'effet conformationnel dû à la cétone-15 à travers les cycles D C et B ne permet pas de distinguer la position la plus favorable de la double liaison 7(8) ou 8(9).

3/ L'examen d'un modèle de DREIDING montre le parallélisme de la cétone-15 et de la double liaison 7(8),que confirme d'ailleurs le déplacement du proton éthylénique-7 vers les champs faibles en R.M.N. (6,3 ppm au lieu de 5,2 ppm). Aussi, l'interprétation de la stabilité de la double liaison en position 7(8) fait peut-être appel à une interaction électrostatique entre les deux groupes,qui favorise la stéréochimie du produit de départ. (fig. 94).



315



316

fig. 94

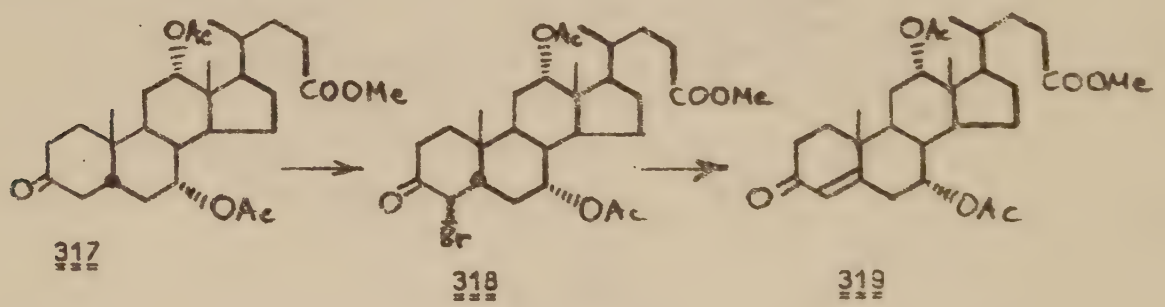
2 - INTRODUCTION DU GROUPE DIMETHYLE-4,4

2 - 1. Enolisation d'une cétone-3 en série A/B cis.

1/ L'un des principaux arguments en faveur des synthèses de méthyl-14α stéroïdes à partir des acides biliaires résulte de la possibilité d'accéder facilement aux diverses structures d'hormones par des procédés connus et qui avaient été largement étudiés lors de la synthèse de la Cortisone à partir de l'Acide cholique.

2/ En ce qui concerne le cycle A, il est établi qu'en série A/B cis une cétone-3 s'énolise préférentiellement vers la position-4, tandis qu'en série A/B trans, la cétone-3 s'énolise vers la position 2, conformément aux prévisions effectuées à l'aide des règles de BUCOURT (155).

3/ C'est ainsi que la bromation du composé 317 issu de l'Acide cholique, fournit la bromo-4 cétone-3 318 qui, par traitement basique, conduit à la Δ4(5) cétone-3 319 (156) (fig. 95).



317 318 319

fig. 95

4/ L'introduction du groupe gem-diméthyle-4,4 peut alors être effectuée par action de l'iodure de méthyle en présence de t-butylate de potassium, comme il est décrit dans la synthèse du Lanostérol.

2 - 2. Influence d'une double liaison sur l'énolisation d'un céto-3 A/B cis stéroïde.

1/ En fait, la présence d'une double liaison sur le squelette rend le problème de la bromation sélective en 4 beaucoup plus compliqué Il est tout d'abord préférable d'utiliser des réactifs de bromation qui ne s'additionnent pas sur la double liaison. Un essai sur le composé 320 où la cétone est bloquée sous forme d'éthylène-cétal, par action du P.T.T. (tribromure de phényl triméthylammonium) (157) a donné un mélange de produits bromés (fig. 96.)

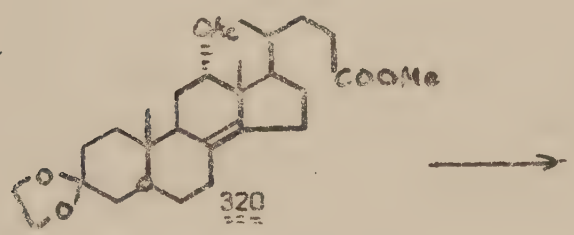


fig. 96

Le manque de sélectivité observé s'explique peut être par la présence du groupe éthylène-cétal qui peut modifier les phénomènes d'énolisation préférentielle, mais il est vraisemblable que la double liaison 8(14) a aussi un effet conformationnel important.

2/ Les règles de BUCOURT permettent en effet de prévoir qu'en série A/B cis, la double liaison isomérisée en position 8(9) transmet un effet conformationnel qui favorise l'énolisation de la cétone-3 en position 3(4) : ouverture de l'angle dièdre para 5,10 ; 6,7 qui coincide avec l'ouverture de l'angle dièdre 5,10 ; 1,2 créée par l'énolisation vers C-4 (fig. 97).

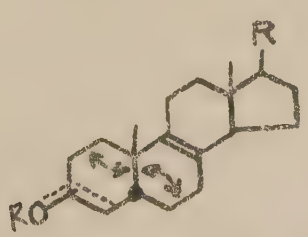


fig. 97

3/ Puisqu'il n'a pas été possible d'isomériser la double liaison 7(8) en position 8(9), le problème de la bromation sélective en 4 se trouve encore plus compliqué : en série A/B cis, conformément aux règles de BUCOURT, l'effet prévisible de la double liaison 7(8) est de favoriser l'énolisation vers la position 2.

Des publications très récentes montrent que la double liaison 7(8) en série A/B cis dirige l'énolisation sélectivement en position 2(3),et tout espoir de bromation en 4 se trouve par conséquent exclu selon cette voie (158) (159) (154).

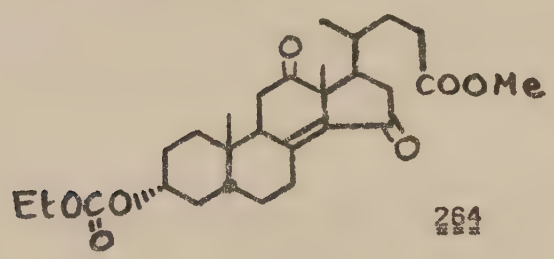
4/ L'ensemble des considérations qui précédent, permet d'envisager une solution qui consiste à bloquer, ou à réduire, la cétone-15 en hydrocarbure ou en alcool. La supression des effets électrostatiques de la cétone-15 permettrait la migration, par ailleurs favorisée, de la double liaison en position 8(9). La bromation sélective en 4 serait alors possible. Cette étude n'a pu être entreprise faute de disposer de méthyl-14α stéroïds à jonction cis ayant un substituant en 3.

CHAPITRE IV

TRANSFORMATIONS DE L'ETHOXY-CARBONYLOXY-3α DICETO-12,15 (5β) CHOLENE-8(14) OATE-24 DE METHYLE

L'échec de l'isomérisation de la double liaison 7(8) en position 8(9) qui a pour conséquence la difficulté d'introduire un brome sélectivement en position 4, imposait la recherche d'une voie de synthèse directe, aucun modèle d'accès facile ne pouvant apporter des indications supplémentaires à ce stade. Le stéroïde fonctionnalisé en 15 dont l'accès est le plus facile est le Carbéthoxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 264 puisqu'il est obtenu avec le meilleur rendement et qu'il peut être préparé en quantités illimitées, aucune chromatographie délicate n'étant nécessaire.(fig.98).

C'est pourquoi diverses tentatives de blocage des fonctions fragiles de ce substrat ont été faites de manière à le soumettre à la réaction de méthylation angulaire en 14α .



264

fig.98

1- 1. Réactions de saponification douce.

1/ Les premières expériences ont consisté à hydrolyser les groupes carbéthoxy-3α et carboxyméthyle-24 en milieu basique de manière à obtenir l'hydroxy-3α acide-24 321α : mais ni la potasse diluée dans le méthanol, ni le carbonate de potassium dilué dans le méthanol aqueux, à froid ou à reflux du solvant, n'ont permis d'obtenir le produit saponifié 321 avec un rendement acceptable. Sans doute, se produisent des réactions de dégradation, mais de plus il est difficile d'extraire le produit saponifié polyfonctionnel très polaire du milieu aqueux de la réaction par les solvants ordinaires. L'extraction en

continu créée des dégradations supplémentaires et seul l'emploi de la méthyl-isobutyl cétone a donné un résultat meilleur.

2/ Les essais à l'aide de l'iodure de lithium anhydre dans le diméthyl-formamide (160), réactif qui permet de saponifier le carboxyméthyle 24 d'un stéroïde sans hydrolyser l'acétate-3 équatorial, n'ont pas non plus donné de résultat. (fig. 99).

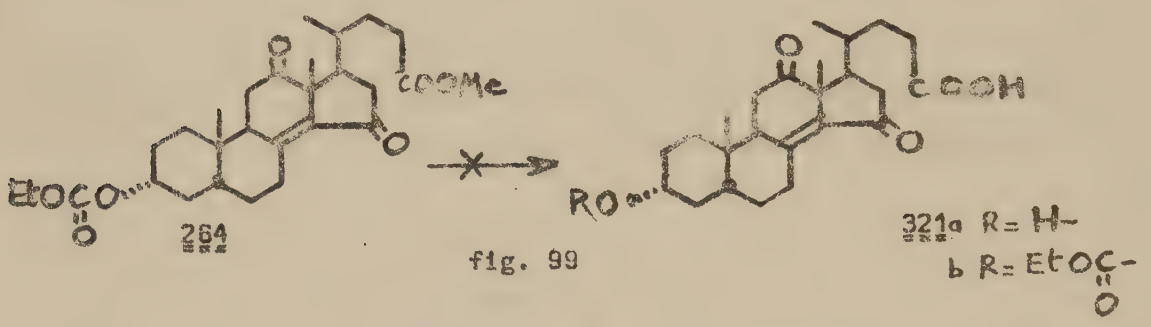


fig. 99

3/ C'est l'hydrolyse acide par une solution d'acide chlorhydrique à 3 % dans le méthanol à température ordinaire, procédé cité plus haut (141), qui a permis d'hydrolyser le groupe carbéthoxy-3α en hydroxy- 3α , l'ester-24 restant intact. Ce procédé est accompagné de dégradation partielle, mais la facilité d'extraire le produit monohydrolysé permet de récupérer environ 50 % de 322. (fig. 100).

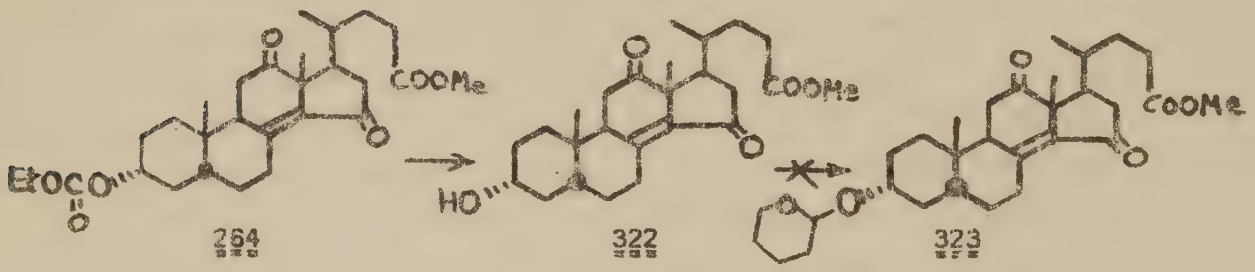


fig. 100

Les tentatives qui ont été effectuées en vue de bloquer l'hydroxyle-3α sous forme d'éther de tétra hydropyrannyle 323 stable en milieu basique, et qui auraient permis d'effectuer les blocages de la chaîne latérale et la méthylation en 14α , ont régulièrement fourni des réactions de dégradation, et aucune explication n'a été trouvée.

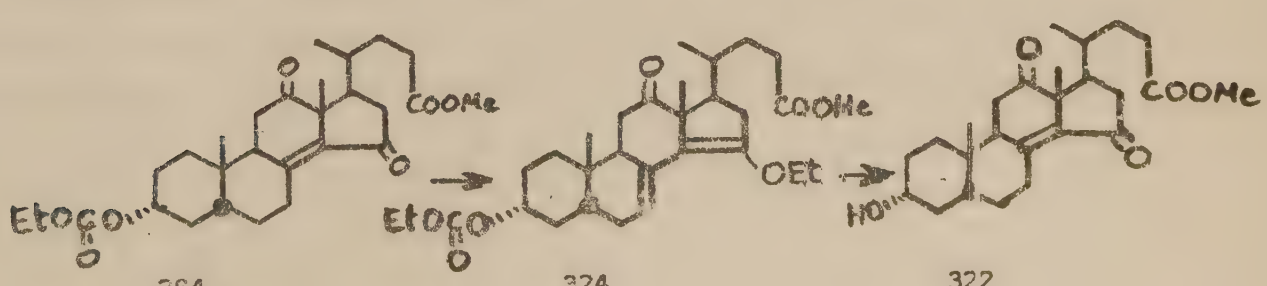
C'est le blocage sous forme de benzoate-3α qui s'est avéré la meilleure solution, et le traitement de 322 par le chlorure de benzoyle fournit le composé 209 qui avait été obtenu directement par oxydation allylique.

1 - 2. Protection de la chaîne latérale.

1/ Afin d'améliorer le rendement de la saponification de l'ester-24, il a paru utile de protéger la cétone-15 éthylénique sous forme d'éther d'énol éthylique (161) stable en milieu basique : les réactions secondaires de dégradation de la cétone éthylénique et de condensation de CLAISEN de la chaîne latérale en 16 seraient ainsi évitées. Après blocage des fonctions 3 et 24, la cétone-15 éthylénique serait régénérée par simple acidification.

L'énolisation effectuée par action de l'orthoformiate d'éthyle dans le dioxanne en présence d'éthanol et d'acide p-toluène sulfonique a fourni un produit majoritaire 324, moins polaire, qui est très difficile à purifier à cause des dégradations qui se produisent lors des chromatographies. Les spectres infra-rouge ne permettent pas de conclure, du fait qu'il s'agit d'un mélange et que même si la cétone-15 éthylénique disparaît à 1705 cm^{-1} (ν C=O) et 1630 cm^{-1} (ν C=C conjugué), la bande à 1710 cm^{-1} du carbonyle-12 demeure, tandis que le diène fournit une bande vers 1650 cm^{-1}.

Aussi la structure a-t-elle été confirmée par traitement acide qui régénère l'hydroxy ester 322 (fig. 101).



264 324 322

fig. 101

Ce procédé,qui s'avère peu utile sur le plan pratique,a eu néanmoins le mérite d'orienter les recherches vers un procédé nouveau de méthylation angulaire par acidolyse de méthoxy-cyclopropanes qui fait l'objet du chapitre V.

2/ L'échec des diverses tentatives précédentes rendait nécessaire la recherche de procédés directs de transformation du carboxyméthyle-24 en amide 325. Les procédés classiques qui consistent à chauffer l'ester,en présence de diméthylamine ou de benzylamine,et de chlorure d'ammonium, n'ont pas donné de résultat. Même les essais effectués en tube scellé, sous pression, n'ont pas abouti (fig. 102).

C'est vraisemblablement l'emploi des N.lithioamines (162), beaucoup plus réactives,qui a quelques chances de résoudre le problème; mais les recherches n'ont pas été poursuivies dans cette direction.

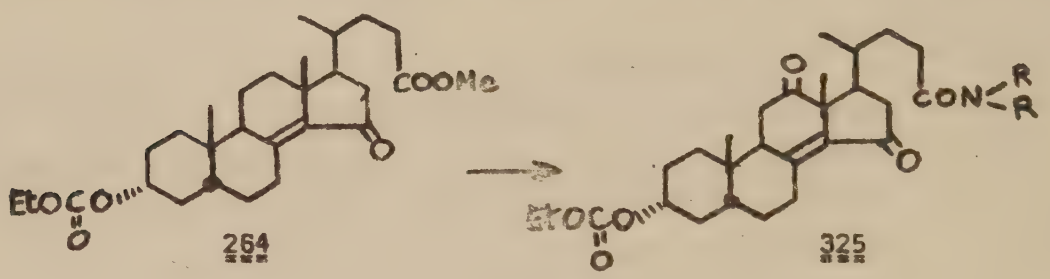


fig. 102

1 - 3 Elimination de la cétone-12.

Une possibilité intéressante résulte du fait, noté par STAVELY et BOLLENBACK, (105 a), que la cétone-15 éthylénique est très difficile à transformer en semi-carbazone, plusieurs jours de réaction étant nécessaires. Une tentative a été faite pour obtenir la monosemicarbazone 326 sélectivement sur la cétone-12 264. Mais l'utilisation de ce procé

s'est heurté à la difficulté d'énoliser la cétone-15 éthylénique en 327 qui aurait permis d'accéder par réaction de HUANG-MINLON au substrat désoxy-12 328 (fig. 103).

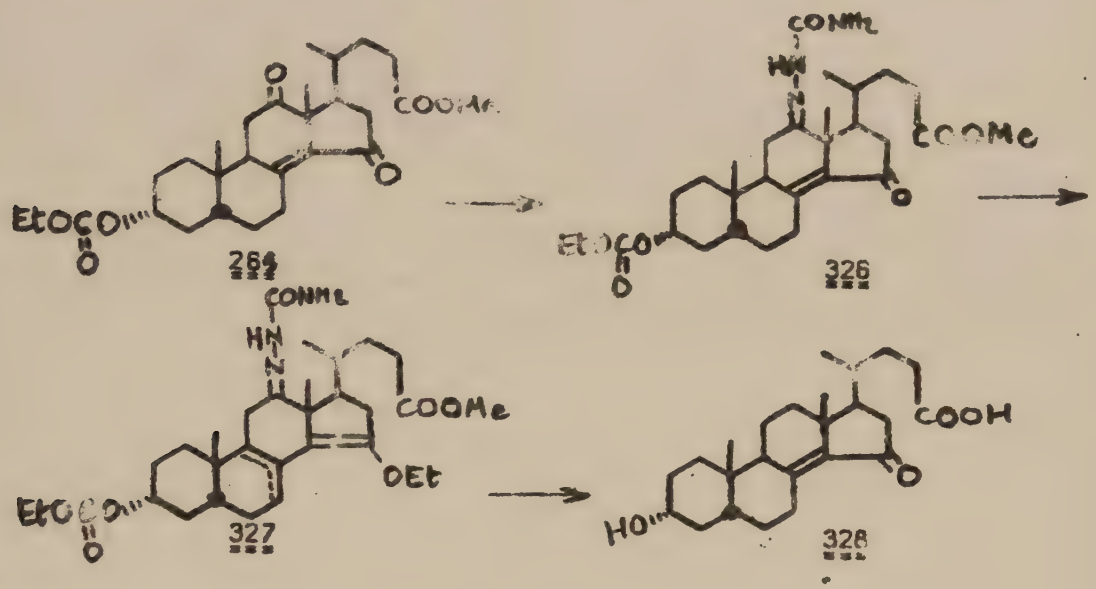


fig. 103

1 - 4. Réduction à l'hydrure de lithium-aluminium.

La réduction complète de 264 à l'hydrure de lithium-aluminium en suspension dans le tétrahydrofuranne a fourni un tétrol 329 dont l'alcool-15 est allylique (fig. 104).

La sélectivité des oxydations des polyols stéroïdes de structure analogue par le Carbonate d'argent devait permettre d'oxyder les alcools 3,24 et peut être 15, encombrés mais allyliques. Mais l'insolubilité du tétrol dans le benzène n'a pas permis d'effectuer l'oxydation. (fig. 104).

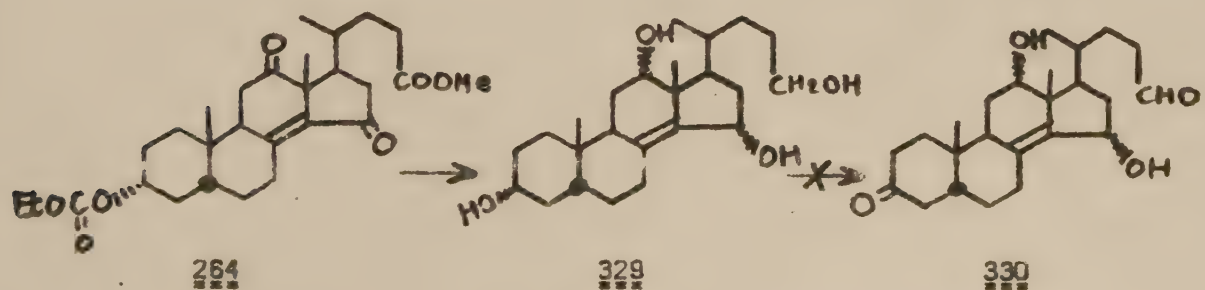


fig. 104

1 - 5. Conclusion.

L'échec de la plupart des tentatives précédentes de blocage ont peu à peu orienté les recherches vers l'étude d'un procédé de méthylation angulaire en α d'une cétone en milieu non basique qui éviterait le recours à des schémas réactionnels de blocages-déblocages peu élégants et de toute manière non susceptibles de conduire aux squelettes des triterpènes avec des rendements convenables.

CHAPITRE V

INTRODUCTION D'UN METHYLE PAR ACIDOLYSE DE METHOXY-CYCLOPROPANES.

1 - METHYLATION DE STEROIDES PAR RUPTURE DE CYCLOPROPANES.

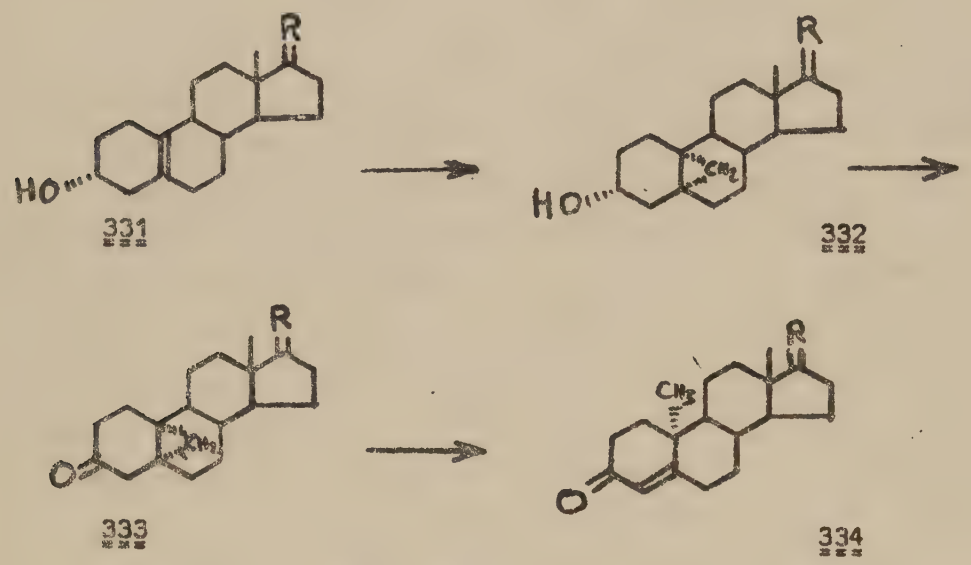
L'accès aux substrats cétone-15 Δ8(14), avec des substituants stables dans le milieu basique fort de la méthylation angulaire en 14α par action de l'iodure de méthyle en présence de t-butylate de potassium, et faciles à transformer dans les étapes ultérieures, pose des problèmes mal résolus. Aussi, la possibilité d'introduire un méthyle angulaire par une autre méthode constituait,dès lors, le seul progrès réel vers la synthèse des squelettes triterpéniques : la formation de cyclopropanes à partir de doubles liaisons, activées ou non, suivie d'hydrogénolyse ou d'acidolyse a paru un procédé particulièrement intéressant, et les travaux qui suivent, entrepris vers 1967, sont aussi la voie qu'ont choisie IRELAND et coll. pour la synthèse de la D.L-Alnusénone 138 (71).

1 - 1. Réaction de SIMMONS-SMITH en série stéroïde.

1/ Le procédé le plus classique de formation d'un cyclopropane à partir d'une double liaison est la réaction de SIMMONS-SMITH (163). La présence d'un groupe hydroxyle allylique ou homoallylique permet d'orienter la formation de cyclopropane selon la stéréochimie de l'hydroxyle. La stéréospécificité de la réaction a permis par exemple la synthèse de la 10α -Testostérone 334 à partir de l'Estrène-5(10)-diol-3α , 17β 331 (164).

La formation de cyclopyl-5α , 10α stéroïde 332, orientée par l'OH-3 , avait néanmoins nécessité d'achever la réaction en tube scellé à 100°C.

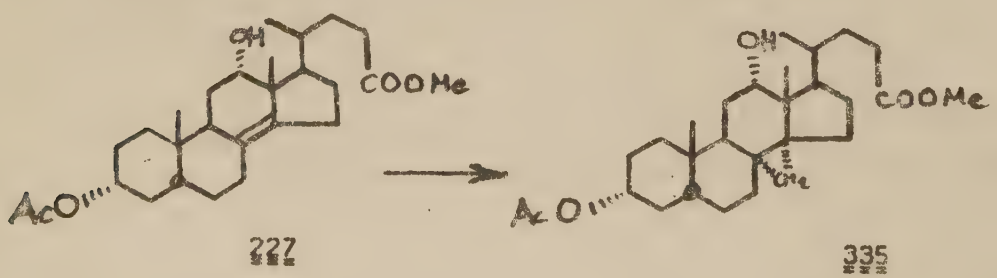
Après oxydation de l'OH-3α en cétone 333, la rupture du cyclopropane avait été réalisée dans diverses conditions, seul un traitement basique permettant l'accès à la 10α -testostérone 334. (fig. 105).



331 332 333 334

fig. 105

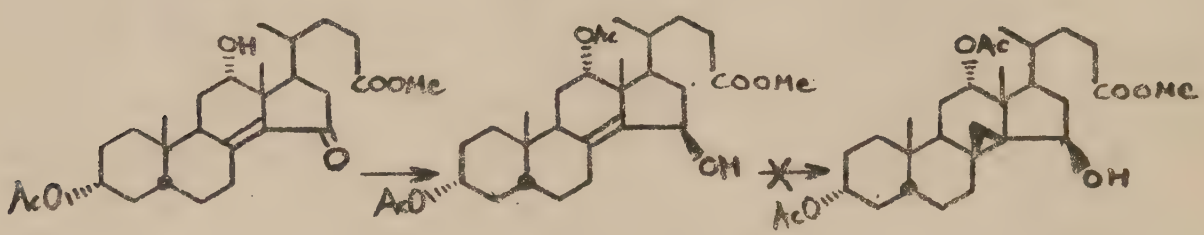
2/ La réaction de SIMMONS-SMITH a été tentée d'abord dans les conditions ordinaires, ensuite sous pression, selon les indications précédentes, de manière à former un cyclopropane sur la double liaison 8(14). Un premier essai a été effectué sur le mono acétate-3 de l'Apocholate de méthyle 227, l'hydroxyle-12α permettant l'orientation du cyclopropane en 8α , 14α 335, mais à chaque fois, le produit de départ seul a été récupéré : il est vraisemblable que l'encombrement stérique de la face α par la jonction A/B cis défavorise la réaction (fig.106).



227 335

fig. 106

3/ La réaction a ensuite été tentée sur le Diacétoxy-7α,12α hydroxy-15β (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 336 obtenu par réduction de la cétone-15 éthylénique 263 au borohydrure de potassium. Dans ce cas l'encombrement de la face α par la jonction A/B cis et l'acétate-12α est très grand et l'OH-15β oriente la réaction sur la face β. Ici encore, même sous pression, il n'y a pas eu addition de méthylène, sans doute à cause de l'encombrement des méthyles angulaires (fig. 107).

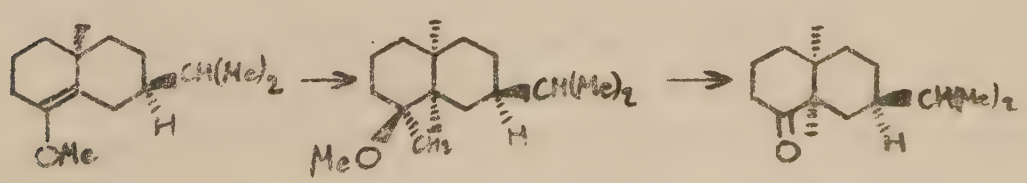


263 336 337

fig. 107

1 - 2. Méthylation angulaire par acidolyse de méthoxy-cyclopropanes.

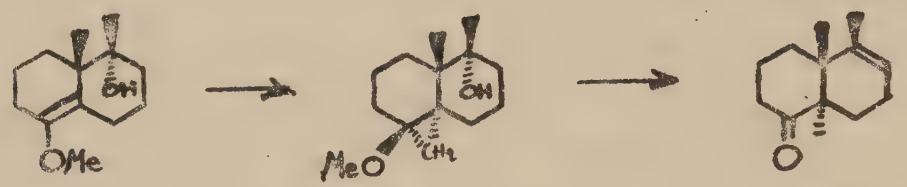
1/ La formation d'un cyclopropane sur la double liaison 8(14) n'a pas été possible et de toute manière l'ouverture du cyclopropane aurait posé des problèmes. Au moment même ou étaient tentées les expériences déjà citées de blocage de la cétone-15 éthylénique sous forme d'éther d'énol, paraissait une synthèse de la L-Valéranone 340 par WENKERT et BERGES en 1967 (165). L'introduction du méthyle angulaire était effectuée à partir de l'éther d'énol 338 par acidolyse du méthoxy-cyclopropane correspondant 339 formé sélectivement sur la face α par la réaction de SIMMONS-SMITH (fig. 108).



338 339 340

fig. 108

2/ Très récemment, en 1970, IRELAND et coll. (166) publiaient aussi en vue de synthèses totales de stéroïdes et de triterpènes une synthèse stéréosélective de Diméthyl-9,10 trans-décalones-1 343 par protolyse de méthoxy-cyclopropanes 342 (fig. 109).



341 342 343

fig. 109

3/ L'application directe de tels procédés nécessitait la préparation de céto-15 stéroïdes saturés qui transformés en éther d'énol-14,15, puis en alkoxy-cyclopropanes permettaient d'accéder aux méthyl-14α céto-15 stéroïdes cherchés. Mais cela créait des problèmes ultérieurs pour introduire la double liaison nécessaire en position 8(9).

1 - 3. Formation et acidolyse de méthoxycyclopropanes à partir d'un éther d'énol conjugué.

1/ Etant donné la difficulté d'obtenir les céto-15 stéroïdes saturés, (cf. Chap. 1), il a paru préférable de chercher les conditions dans lesquelles il serait possible de former un cyclopropane sélectivement sur la double liaison activée d'un éther d'énol éthylénique.

2/ Il est probable, en effet, dans le cas de l'éther d'énol 324, que la jonction A/B cis crée un encombrement stérique tel,que la double liaison 7(8) est encombrée sur les faces α et β tandis que la

liaison activée-14(15) de l'éther d'énol n'est encombrée que sur la face β, permettant d'avantager la formation sélective d'un cyclopropane-14, 15α 344. (fig. 110).

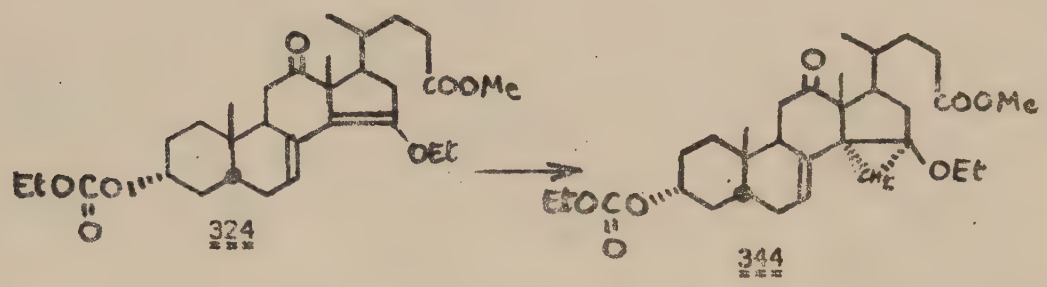


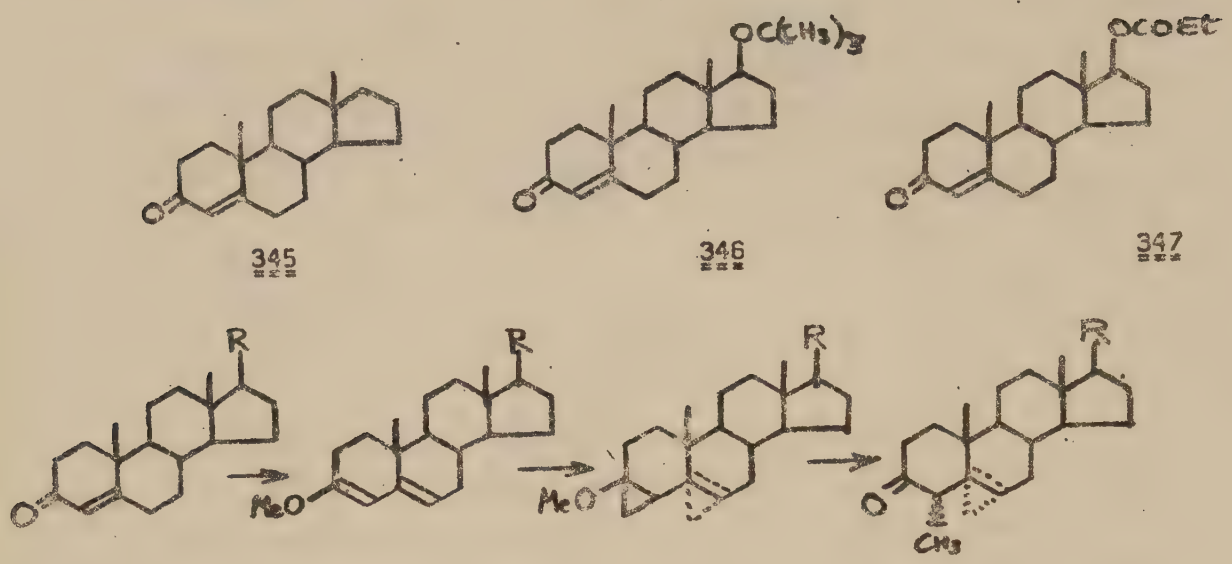
fig. 110

3/ Le seul exemple de formation de cyclopropanes sur un éther d'énol conjugué à été publié en 1968 par FURUKAWA et coll. (167). Ils décrivent une modification de la réaction de SIMMONS-SMITH qui s'effectue avec l'iodure de méthylène, mais le catalyseur ZINC-CUIVRE étant remplacé par du DIETHYL-ZINC. Dans ces conditions, l'Ethoxy-1 butadiène-1,3, donne un rendement de 42 % seulement, le produit obtenu résultant d'une double addition.

4/ Afin de mettre au point les conditions optima pour effectuer une monoaddition sur la double liaison activée de l'éther d'énol conjugué, des essais préliminaires ont été tentés sur des modèles. Contrairement à la réaction de SIMMONS-SMITH ordinaire, l'emploi de diéthyl-zinc permet des changements de solvant, de température, ou de proportion de réactifs, et est plus simple lors de réactions effactuées sur des petites quantités.

Les modèles choisis sont l'Androstène-4 one 3 345, la Triterbutoxy-17 testostérone 346, stable en milieu basique et le Propionate de Testostérone 347 relativement stable en milieu acide, de manière

à déterminer la stabilité des fonctions ester et éther dans les conditions de la formation du cyclopropane et surtout lors de l'hydrolyse acide (fig. 111).



345 R=H — 348 — 351 — 354

346 R=OC(CH3)3 — 349 — 352 — 355 R=OH

347 R=OCOEt — 350 — 353 — 356

fig. 111

a) Les cétones-3 éthyléniques sont transformées en éthers d'énol méthyliques sans difficulté par la méthode de NUSSBAUM et coll. (158).

b) Les divers essais effectués sur les éthers d'énol obtenus ont montré que le rendement de la mono-addition déterminé par R.M.N. ne dépasse par 50 %, la double liaison constituant le reste du produit. La fragilité des composés obtenus rend difficiles les chromatographies et il n'a pas été possible de les isoler.

Par contre, les groupes esters et éthers ne sont pas affectés au cours de la réaction.

c) L'acidolyse des méthoxycyclopropanes α-β éthylèniques ou α-β cyclopropaniques obtenus en mélange 50 % - 50 % a été effectuée par l'acide chlorhydrique à diverses concentrations dans le méthanol, en présence de dioxanne lorsque la solubilité est insuffisante. La réaction d'acidolyse suivie par chromatographie sur plaques n'est pas très propre, et il est préférable d'opérer à reflux du méthanol qu'à température ordinaire pour limiter les dégradations.

Dans un cas, sur le produit $\underset{\equiv}{353}$, l'acidolyse s'est produite in-situ, lors de l'extraction du mélange de cyclopropanes qui avait nécessité l'addition d'acide chlorhydrique.

Après extraction, sont obtenues les méthyl-4 cétones-3 éthyléniques et cyclopropaniques caractérisées sous forme de mélange par leurs spectres I.R. et de R.M.N.. Les séparations par chromatographie se sont avérées fastidieuses et n'ont pas été poursuivies.

Enfin, seul l'éther de t-butyle a été hydrolysé en milieu acide, ce qui était prévisible.

1 - 4. Conclusion.

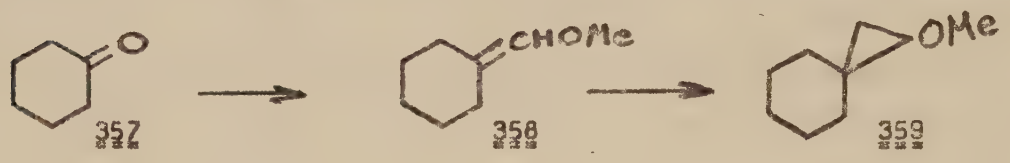
L'éther d'énol éthylénique-7(8),14(15) $\underset{\equiv}{324}$, étant difficile à isoler, la réaction de formation sélective d'un cyclopropane sur la double liaison activée de l'éther d'énol éthylénique étant insuffisemment sélective par les méthodes connues, et les réactions d'acidolyse ayant un mauvais rendement, les recherches ont alors porté sur un modèle encore plus simple afin de perfectionner la phase d'acidolyse d'un méthoxycyclopropane.

2 - INTRODUCTION D'UN GROUPE GEM-METHYL-ALDEHYDE A PARTIR D'UNE CETONE.

2 - 1. Synthèse du Méthyl-cyclohexyl-carboxaldéhyde.

1/ La réaction de WITTIG (169), effectuée sur la cyclo hexanone 357 à l'aide du chlorure de triphényl-méthoxy-méthyl-phosphonium, en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde, conduit au méthoxy-méthylène cyclohexane 358 avec 70 % de rendement.

2/ La formation du méthoxy-cyclopropane 359 a été effectuée par action d'iodure de méthylène en présence d'un excès de diéthyl-zinc avec un rendement quantitatif (fig. 112).



357 358 359

fig. 112

3/ Quelles que soient les concentrations d'acide chlorhydrique ou perchlorique dans le méthanol ou le dioxanne, et à diverses températures, il n'a jamais été possible d'obtenir un rendement supérieur à 60 % en gem-méthyl-aldéhyde 360. Les spectres de R.M.N. du produit brut avaient montré l'apparition à 10,1 ppm, de traces d'aldéhydes probablement éthyléniques accompagnant le produit attendu (9,5 ppm). Le méthylaldéhyde 360 ne pouvait donner de réactions secondaires, c'est pourquoi il était raisonnable d'attribuer leur origine à la formation d'éthyl-aldéhyde 361 résultant de la rupture de la double liaison trisubstituée.

Effectivement, l'acidolyse de 359 par un mélange équimolaire d'acide chlorhydrique concentré et de méthanol, à reflux une heure, donne un mélange de 80 % de méthyl-aldéhyde 360 et de 20 % d'éthyl-aldéhyde 361. (fig.113).

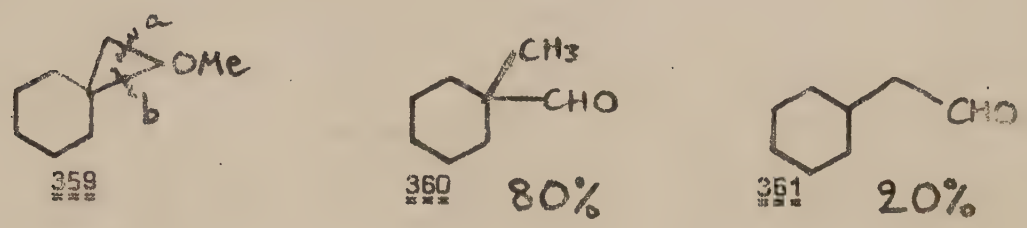


fig. 113

4/ La composition du mélange des deux aldéhydes très instables, particulièrement l'éthyl-aldéhyde, a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse des acétates des alcools primaires de réduction du mélange par l'hydrure de lithium aluminium. Le pic correspondant au produit minoritaire a été identifié par comparaison avec un échantillon de cyclohexyl-2 éthyl-acétate préparé indépendamment.

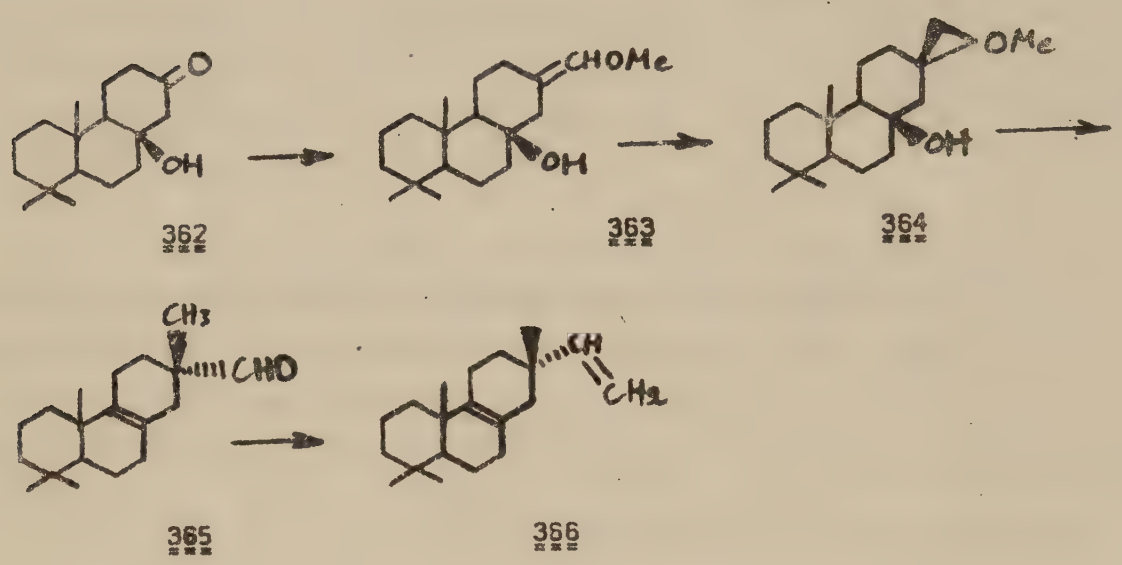
5/ Le méthyl-aldéhyde 360 a été caractérisé par ses spectres et a fourni une dinitrophényl-hydrazone qui permet par recristallisation de l'isoler de l'isomère 361.

2 - 2. Applications de ce procédé.

La méthode précédemment mise au point a un rendement global d'environ 50 % à partir de la cétone de départ et permet d'envisager des synthèses d'autant plus intéressantes que la présence d'un hydroxyle permet d'orienter la formation du cyclopropane .

C'est ainsi que la synthèse du Sandaracopimaradiène-8(9) 366 a pu être achevée par Mme DO (170), schéma ci-dessous à partir du cétol 362, la dernière étape étant une réaction de WITTIG sur l'aldéhyde 365

formé. L'hydroxyle-8β est déshydraté lors de l'acidolyse de 364, qu'il y a intérêt à effectuer dans l'acétone au lieu du méthanol pour éviter la formation d'hémiacétals. (fig. 114).



362 363 364

365 366

fig. 114

L'application au cas d'un céto-4 stéroïde est en cours et devrait permettre d'accéder aux isomères gem-méthyl-aldéhyde 4α ou 4β selon l'encombrement ou la présence d'un hydroxyle.

CHAPITRE VI

OXYDATIONS SELECTIVES EN SERIE BILIAIRE PAR LE CARBONATE D'ARGENT

1 - PROPRIETES GENERALES DU CARBONATE D'ARGENT.

Le Carbonate d'argent, précipité sur célite, est un réactif d'oxydation en milieu neutre, découvert en 1967 (87). Ajouté à un alcool primaire ou secondaire peu encombré dissous dans le benzène, il fournit des rendements presque quantitatifs en aldéhydes et cétones correspondants, par simple reflux. Les produits sont aisément récupérés par filtration sur célite et évaporation de la solution benzénique.

Les propriétés suivantes sont particulièrement intéressantes :

1°) l'oxydation s'effectue en milieu neutre et respecte des fonctions fragiles telles que des acétates, éthylène-cétals, éthylène-thiocétals, cycle E des sapogénines.

2°) les alcools primaires sont oxydés quantitativement en aldéhydes, mais cela nécessite un temps plus long et un plus grand excès de réactif (30 équivalents) qu'avec les alcools secondaires (5 équivalents).

3°) le Carbonate d'argent est très sensible à l'encombrement et des alcools secondaires encombrés ne peuvent être oxydés, ce qui permet d'envisager des oxydations sélectives.

4°) les diols-1,4 ou 1,5 peuvent être oxydés en γ ou δ lactones (171), et les diols 1,2 tertiaires secondaires en cétols.

5°) le rendement élevé et la facilité de mise en oeuvre permettent l'oxydation de quantités très faibles d'alcools.

6°) le Carbonate d'argent a permis d'effectuer des réactions de couplage oxydatif de phénols encombrés conduisant aux diphéno et stilbène-quinones avec de hauts rendements. Lorsque le couplage est empêché stériquement, des radicaux stables phénoxy sont isolés quantitativement. Les hydroquinones et pyrocatéchols donnent les p. et o.quinones avec des rendements excellents. L'oxydation des p.hydroxy-diphénylamines et des o.amino-phénols conduit au monanil et aux phénoxazones (172)(173).

7°) L'oxydation d'α-bromo cétones stéroïdes conduit à des réarrangements.

2ème OXYDATIONS SELECTIVES EN SERIE BILIAIRE.

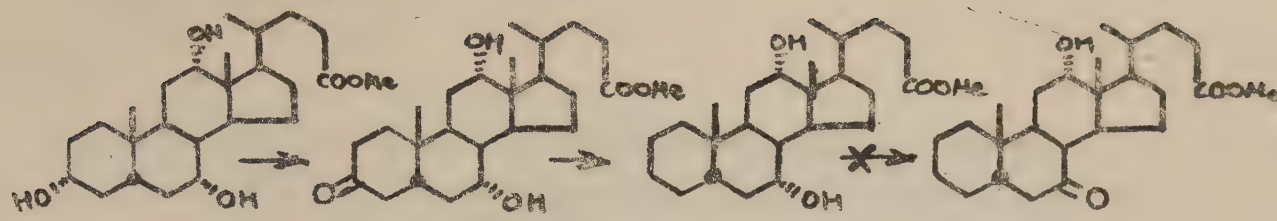
2 - 1. Oxydation sélective en 3 des alcools de squelette.

L'oxydation par dix équivalents de Carbonate d'argent à reflux plusieurs heures dans le benzène des esters d'acides biliaires énumérés (fig.115), fournit des rendements presque quantitatifs en produits oxydés sélectivement en cétones-3. Les hydroxyles autres que ceux en position 3 ne sont pas oxydés, sans doute à cause de leur encombrement relatif plus grand.

Les céto-3 stéroïdes obtenus ont été réduits en hydrocarbures par le procédé HUANG-MINLON(120). Après réestérification du carboxyle-24 en carboxyméthyle-24 par le diazométhane, les esters d'acides biliaires dépourvus d'hydroxyle-3α ont à nouveau été soumis à l'oxydation au Carbonate d'argent : il n'a pas été possible de détecter le moindre produit d'oxydation ultérieur, même en prolongeant la réaction et en augmentant les quantités de réactif.

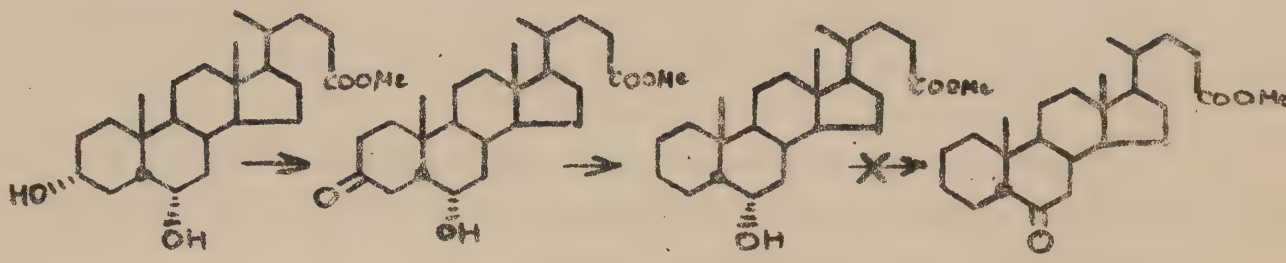
NOTE : La préparation du Chenodesoxycholate de méthyle 382 a été effectuée selon le procédé décrit par FIESER (174), ce qui a permis de mettre en évidence l'importance de l'emploi du triéthylène glycol pour réduire la cétone-12 en hydrocarbure, faute de quoi les rendements décrits ne pouvaient être atteints. Contrairement aux affirmations de HAUSER (178) en 1960, les travaux de FIESER ont pu être parfaitement reproduits.

Cholate de Méthyle



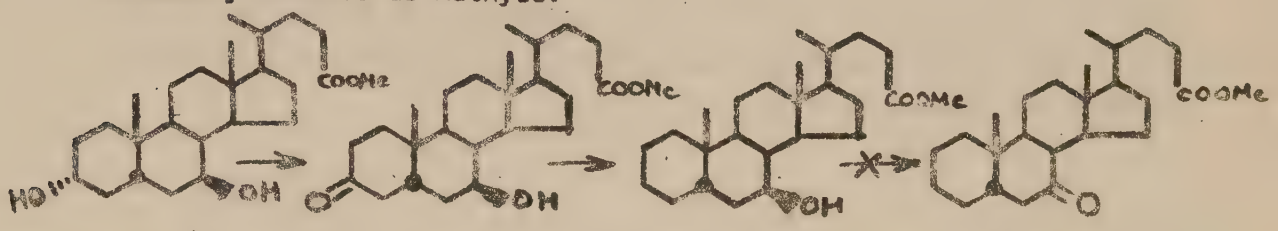
367 368 369 370

Hyodesoxy cholate de Méthyle



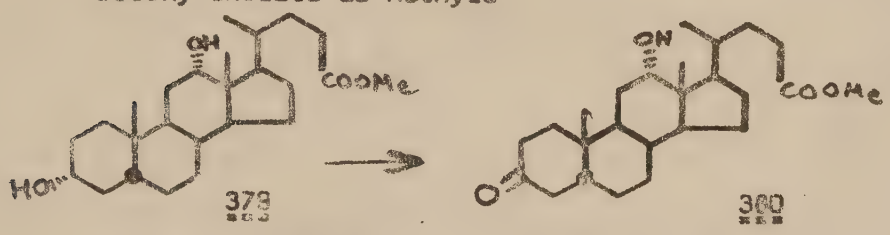
371 372 373 374

Ursodesoxy cholate de Méthyle.



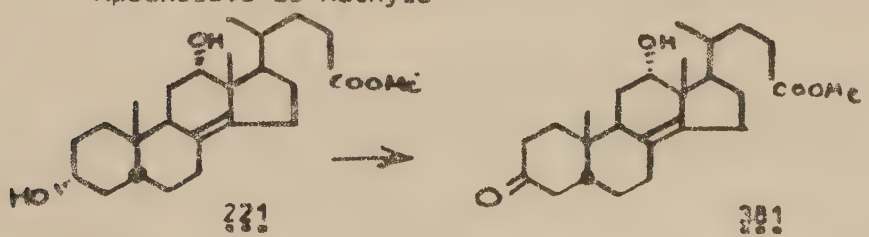
375 376 377 378

Desoxy cholate de Méthyle



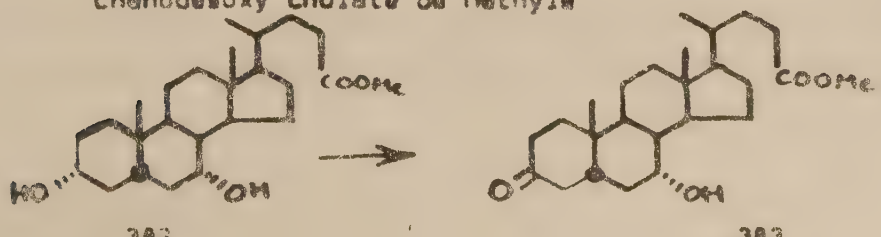
379 380

Apocholate de Méthyle



381 381

Chenodesoxy cholate de Méthyle



383 383

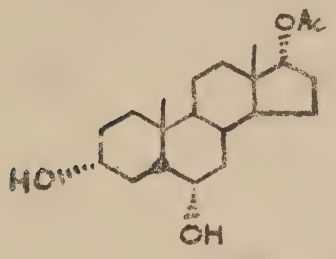
fig. 115

Ce procédé d'oxydation sélective en 3 est particulièrement intéressant du fait que très peu d'autres réactifs ont été décrits, et que leur mise en oeuvre est beaucoup plus difficile.

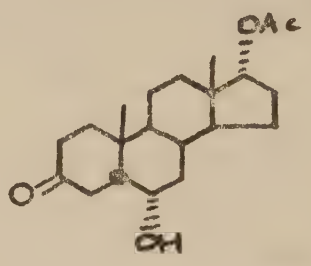
En dehors des procédés nécessitant des blocages et déblocages, l'oxydation sélective en 3 était essentiellement effectuée par le tertiobutylate d'aluminium et l'acétone en solution dans le benzène environ 100 heures à 40°C (176).

Plus récemment a été décrit (177) un procédé qui consiste à traiter le stéroïde par l'oxygène en présence de catalyseur au Platine. Les rendements sont presque quantitatifs.

Enfin, un brevet très récent (178) indique une méthode d'oxydation par le brome dans le méthanol en présence de bicarbonate qui s'effectue vers -5°C, en 4 heures, et a un rendement quantitatif en produit mono-oxydé en 3 $\underline{\underline{385}}$ (fig. 116).



$\underline{\underline{384}}$



$\underline{\underline{385}}$

fig. 116

2 - 2. Oxydation de la chaîne latérale CH_2OH-24 en CHO-24.

La chaîne latérale carboxyméthyle-24 des acides biliaires est très facilement réduite par l'hydrure de lithium-aluminium en alcool primaire CH_2OH-24.

Le Carbonate d'argent, utilisé en très grand excès, (30 équivalents), oxyde, après plusieurs heures de reflux dans le benzène, quantitativement, l'alcool primaire en aldéhyde-24.

La réaction a été effectuée sur le (5β) cholanol-24 386 , le (5β) cholène-8(14)-ol-24 246 et le (5β) cholène-14(15) ol-24 284, et fournit les aldéhydes-24 correspondants 387, 247, 285.

Les aldéhydes obtenus ont ensuite été réduits en hydrocarbures par la réaction de HUANG-MINLON avec 75 % de rendement (fig.117).

Ce procédé d'accès aux dérivés biliaires à chaîne latérale aldéhyde ou hydrocarbure via l'alcool primaire de réduction du carboxyle-24 a un meilleur rendement global et est d'emploi plus facile que les méthodes plus classiques d'hydrogénolyse de tosylate en 24 par exemple (123) (cf. chap.I).

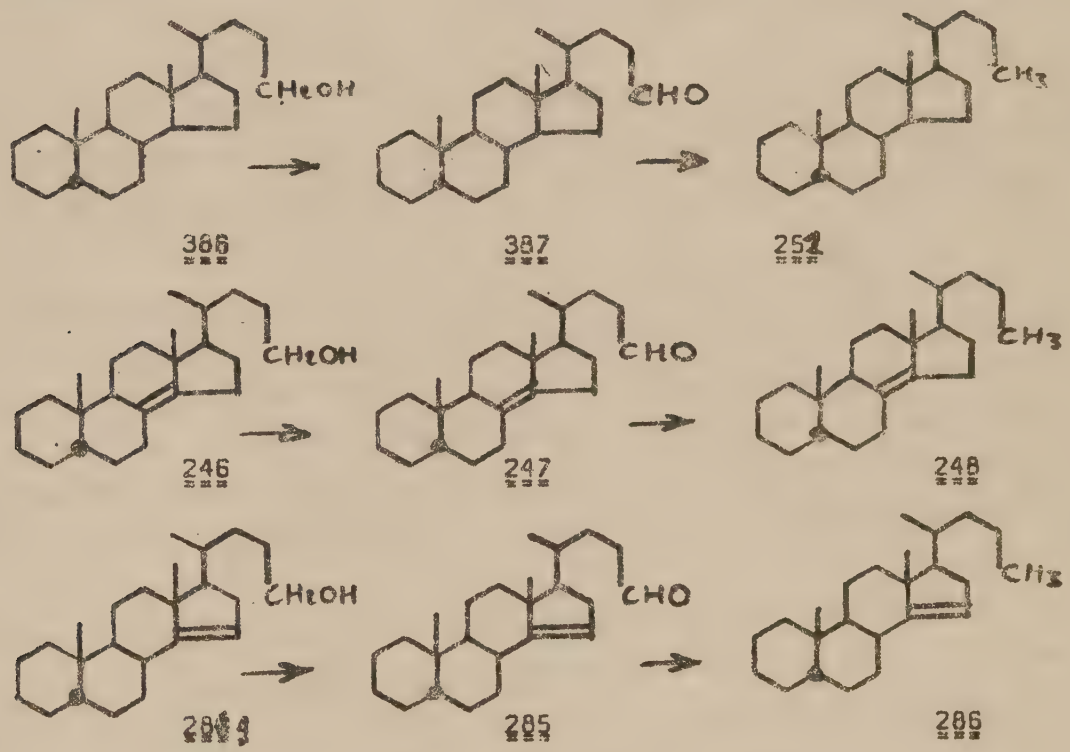


fig. 117

L'accès facile aux chaînes latérales aldéhyde-24 permet d'envisager des modifications de la chaîne latérale par action d'organomagnésiens par exemple jusqu'alors peu développées du fait que l'aldéhyde-24 était peu accessible.

2 - 3. Oxydation en série biliaire en présence d'une chaîne latérale réduite en alcool primaire CH_2OH-24.

La réduction par l'hydrure de lithium-aluminium des acides biliaires conduit très aisément à des produits ayant une chaîne alcool primaire CH_2OH-24 et comportant un ou deux alcools secondaires sur le squelette, à condition d'utiliser le tétrahydrofuranne comme solvant au lieu de l'éther. Au-delà de deux fonctions alcools sur le squelette, se posent des problèmes de solubilité (tétrolsdifficiles à extraire et à redissoudre pour effectuer l'oxydation).

L'oxydation d'un alcool primaire par le Carbonate d'argent étant plus difficile que celle d'un alcool secondaire, il était intéressant de tenter l'oxydation sélective d'un OH-3α en présence d'un CH_2OH-24.

Or, quelles que soient les conditions, le (5β) cholane-diol-3α, 24 389 obtenu par réduction du lithocholate de méthyle 388 n'a jamais pu être oxydé sélectivement en cétone-3 ol-24. L'oxydation s'effectue simultanément sur les deux alcools présents. Aussi, l'oxydation a-t-elle été achevée par action d'un très grand excès (30 équivalents) de Carbonate d'Argent et donne un rendement quantitatif en céto-aldéhyde 390.

Cette même réaction appliquée aux produits de réduction 391 et 241 par $LiAlH_4$ dans le T.H.F. du Desoxycholate de méthyle 379 et de l'Apocholate de Méthyle 221 oxyde simultanément l'OH-3α et le CH_2OH-24 en cétone et aldéhyde sans oxyder l'OH-12α trop encombré.

Les céto-3 aldéhyde-24 alcools-12 obtenus 392 et 242 sont réduits par le procédé HUANG-MINLON en (5β) cholanol-12α 393 et en (5β) cholène-8(14) ol-12α 243 respectivement (fig. 118).

Ces deux alcools par acétylation à l'anhydride acétique donnent les acétates-12α correspondants 253 et 244, tandis qu'oxydés par le réactif de JONES, ils fournissent les cétones-12 254 et 245.

La réduction par le procédé HUANG-MINLON de 254 et 245 aboutit au (5β) cholane 252 et au (5β) cholène-8(14).248 (fig. 66).

Cette dernière séquence de réactions constitue la préparation, citée partiellement chap. I, des composés saturés ou insaturés à chaîne latérale hydrocarbure, modèles pour les synthèses étudiées.

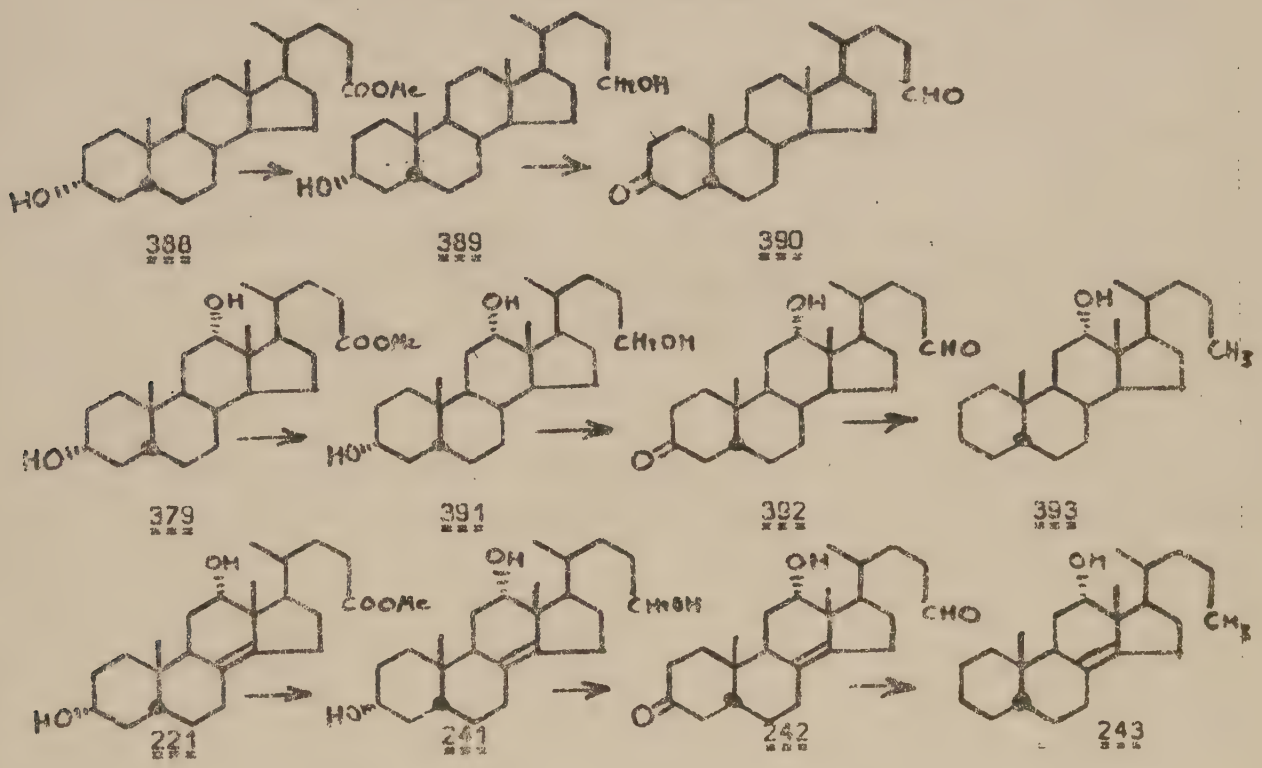


fig 118

; - cas d'un alcool 158 allylique.

Les tentatives effectuées dans l'espoir d'oxyder l'alcool 158 allylique 336 n'ont pas donné de résultat, sans doute à cause de l'encombrement, et bien qu'un alcool allylique soit plus facile à oxyder,

2 - 5 Conclusion.

En dehors des applications nombreuses des oxydations au Carbonate d'argent en série biliaire, un certain nombre de faits demeurent remarquables :

1°) l'oxydation se fait sélectivement sur l'OH-3α équatorial non encombré du Cholate de méthyle : or, les oxydations chromiques oxydent préférentiellement les OH-3α et 12α surtout axiaux et encombrés, ce qui résulte du fait que l'oxydation chromique fait intervenir les hydrogènes 7β et 12β équatoriaux.

2°) un alcool primaire-24 et secondaire en 3α présents sur la même molécule, mais très éloignés, s'oxydent simultanément alors que, lorsqu'un seul des deux est présent, les vitesses d'oxydation sont très différentes.

Les travaux sur les mécanisme d'oxydation du Carbonate d'argent ne permettent pas encore d'annoncer une explication de ces faits surprenants.

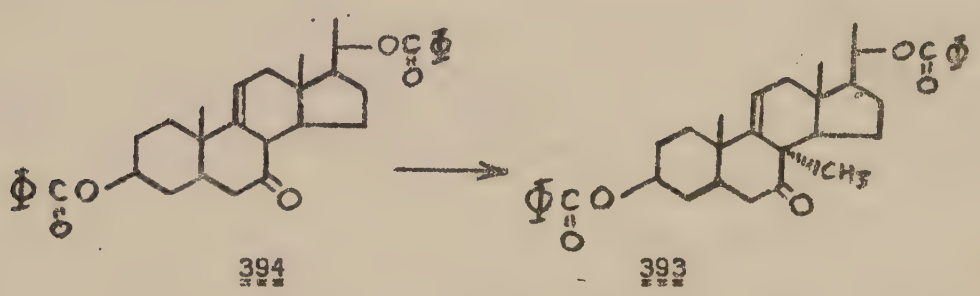
CHAPITRE VII

ESSAIS D'INTRODUCTION D'UN SUBSTITUANT EN POSITION 88.

1 - 1. Diverses voies d'accès aux Méthyl-8β -stéroïdes.

L'accès aux méthyl-8β stéroïdes est demeuré longtemps un problème très difficile :

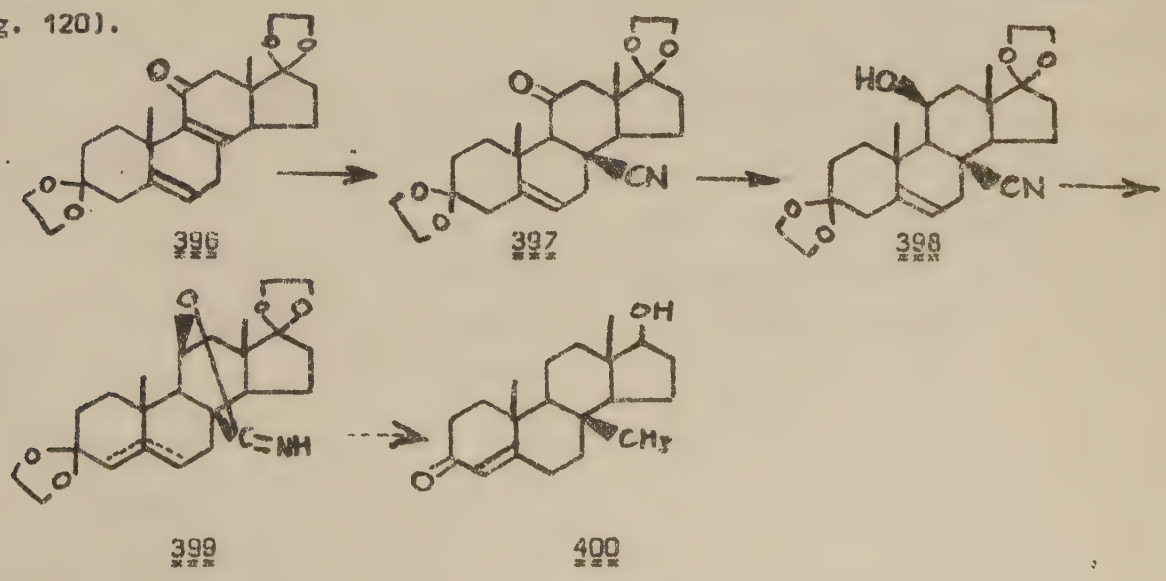
1/ AMIARD, MATHIEU, HEYMES et THUONG avaient annoncé dès 1961 une première synthèse par alkylation du dibenzoyloxy-3β ,20β céto-7 (5α) pregnène-9 394 à l'aide de l'iodure de méthyle en présence de t-butylate de potassium. Mais, en 1965, ces auteurs établissaient, notamment par R.M.N. que le méthyle introduit était en 8α et non pas en 8β 395 (179) (fig. 119).



394 393

fig. 119

2/ En 1966, NAGATA et coll., (47) parvenaient à introduire, grâce à leur procédé d'hydrocyanation, un groupe nitrile en 8β à partir du bis éthylène dioxy-3,3,17,17 androstadiène-5,8 one-11 396. Le groupe CN encombré était difficile à transformer, et c'est par l'intermédiaire du composé 399 résultant de l'attaque intramoléculaire de l'OH-11β 398 sur le nitrile que ces auteurs sont parvenus à obtenir le méthyl-8β 400 (fig. 120).



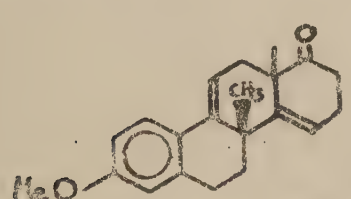
396 397 398

399 400

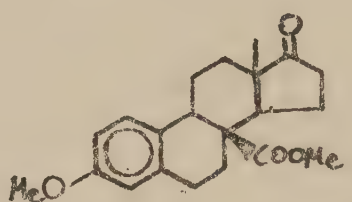
fig. 120

Par application de ce procédé, NAGATA et coll. ont pu préparer la plupart des hormones modifiées par un méthyle-8β (47d.)

3/ Deux synthèses totales ont été effectuées à partir de précurseurs dont les cycles C et D sont préformés et déjà substitués en 8, celle du méthoxy-3 méthyl-8β D-homoestrapentaène 1,3,5 (10), 9(11), 14 one-17 401 (180) et celle du méthoxy-3 carbométhoxy-8β estratriène-1,3,5 (10) one-17 402 (181), mais l'absence de méthyle-19 faciliterait de toute manière les procédés d'alkylation directe (fig. 121.)



401



402

fig. 121

1 - 2. Tentatives d'introduction d'un substituant 8β à partir d'un Δ8(14) céto-15 stéroïde.

L'accès facile à des substrats Δ8(14) cétone-15 à jonction A/B cis a conduit à effectuer quelques tentatives d'introduction stéréospécifique d'un substituant en 8β .

1/ La réduction de la cétone-15 éthylénique 263 par le borohydrure de sodium fournit l'alcool allylique 15β 336. Le schéma réactionnel envisagé (182) consistait à transformer l'alcool 15β en éther vinylique 403. Par pyrolyse il y avait quelques chances d'amorcer un réarrangement concerté à six centres intramoléculaires qui aurait conduit au stéroïde substitué en 8β 404, sans faire

intervenir de réactif extérieur, c'est-à-dire en éliminant l'influence de l'encombrement. Mais ces tentatives n'ont pas abouti. (fig. 122).

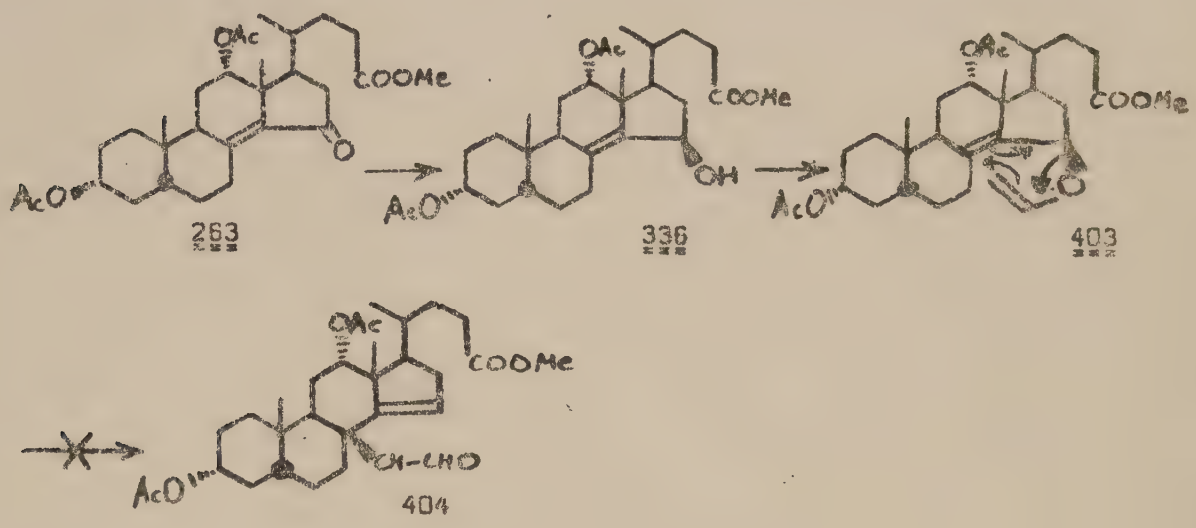


fig. 122

2/ L'encombrement de la face α d'un $\Delta 8(14)$ céto-15 stéroïde à jonction A/B cis est encore augmenté en présence d'un acétoxy-12α. Aussi a-t-il paru intéressant de tenter d'introduire un nitrile en 8β, molécule linéaire et peu sensible à l'encombrement stérique, par hydrocyanation de la cétone-15 éthylènique 263.

La réaction effectuée par les procédés classiques (183) a donné des mélanges de produits comportant notamment des cyanhydrines et a donc été un échec. Sans doute le procédé de NAGATA, qui depuis a été utilisé dans des cas analogues de nombreuses fois, donnerait de meilleurs résultats, mais il n'a pas pu être mis en oeuvre, et les essais dans cette voie n'ont pas été poursuivis. (fig. 123).

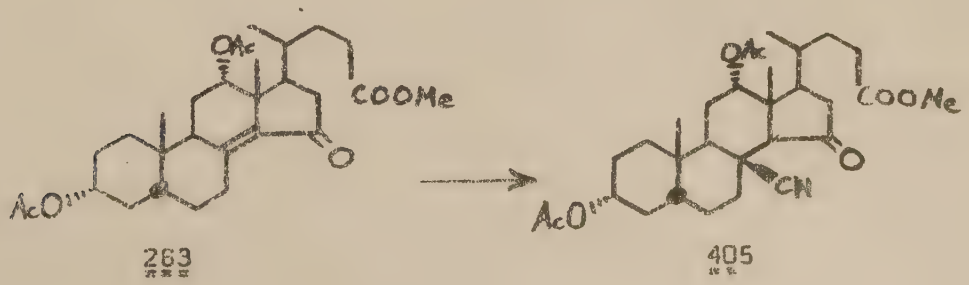


fig. 123

CONCLUSION

Au cours de ce travail, une voie originale d'accès aux squelettes des triterpènes tétracycliques à partir de l'acide cholique a été tracée :

1) La déshydratation de l'acide cholique a permet d'accéder à l'acide apocholique b insaturé en position 8(14).

2) La mise au point d'un procédé d'oxydation allylique a permis l'oxydation sélective en position-15 des divers dérivés de l'acide apocholique, et constitue la première méthode préparative simple de stéroïdes fonctionnalisés en position-15 c.

3) Il a été montré que les substrats Δ8(14) céto-15 obtenus précédemment peuvent être méthylés en position 14α d, par l'iodure de méthyle en présence de t-butylate de potassium, malgré l'encombrement de la face α créé par la jonction cis des cycles A et B. Les conditions exactes qui permettent d'effectuer la méthylation ont été déterminées : elles imposent des blocages de substituants fragiles en milieu basique extrêmement complexes.

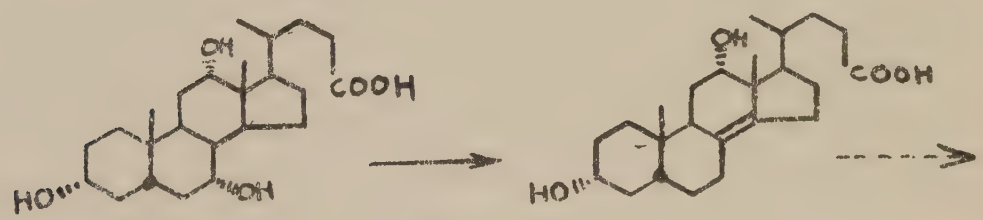
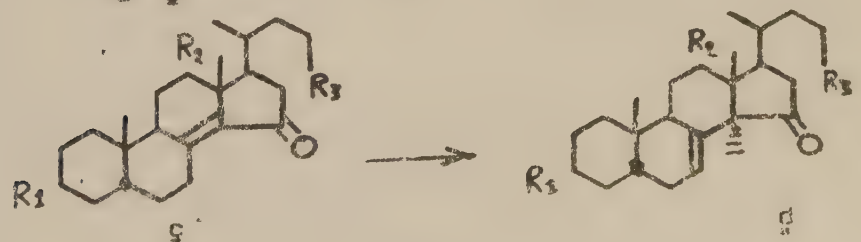


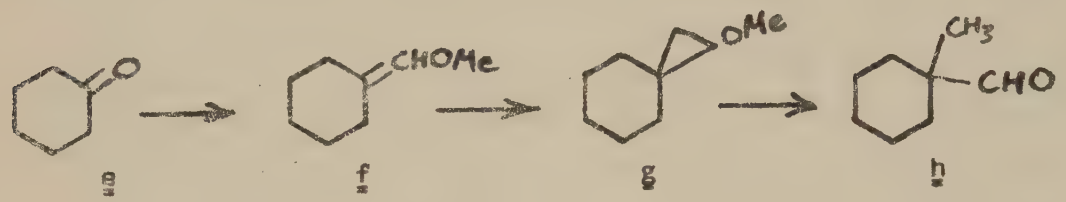
fig. a fig. A b



c d

fig. A

4) Afin d'éviter des réactions de blocages problématiques et peu élégantes, les recherches ont été orientées vers l'étude de procédés de méthylation en milieu non basique : les travaux consacrés à l'acidolyse de méthoxycyclopropanes ont conduit à une méthode nouvelle d'introduction d'un groupe gem-méthyl-aldéhyde h à partir d'une cétone cyclique e. La possibilité d'orienter la formation du cyclopropane g par un groupe OH allylique ou homoallylique rend cette méthode stéréospécifique.



e f g h

fig. B

5) La nécessité de disposer de modèles pour étudier l'introduction du méthyle-14α , a suscité des recherches sur l'emploi du Carbonate d'argent précipité sur célite en série biliaire : elles ont montré que ce réactif constitue le seul moyen simple d'oxyder sélectivement l'alcool-3α , sauf en présence d'un alcool primaire en 24 qui s'oxyde alors simultanément en aldéhyde. L'oxydation d'un alcool primaire en 24 s'arrête à l'aldéhyde-24 et permet des transformations diverses de la chaîne latérale.

6) Le nombre important de dérivés biliaires préparés a permis de rassembler de nombreux spectres de R.M.N., en particulier, et d'établir les constantes de déplacement de ZURCHER de divers groupes fonctionnels, ainsi que les effets de solvant correspondants.

L'ensemble des recherches effectuées au cours de cette thèse constitue une première approche qui permet d'envisager la synthèse complète de divers triterpènes tétracycliques, méthyl-14α stéroïdes, et stéroïdes fonctionnalisés en 15 à partir de l'acide cholique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf indications contraires, les points de fusion ont été pris sur un bloc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 257, en solution dans le tétrachlorure de carbone et dans le sulfure de carbone.

Les spectres U.V. ont été mesurés sur un spectrographe BECKMAN D.K. 2A.

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL C 60 H. La concentration était de 40 mg dans 0,5 ml de solvant. Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne (TMS = 0). Pour l'étude des effets de solvant, les mesures ont été effectuées sur l'échelle "1/5", soit 0,3 Hz par mm.

Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan, modèle CD 185

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le chloroforme sur un polarimètre Perkin-Elmer, modèle 141.

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central de microanalyse du C.N.R.S.

Benzoyloxy-3β Cholestène-7 (8) 217

4,8 g (9 mmoles) de benzoate de déhydro-7 cholestéryle commercial sont ajoutés à 15 g de Nickel RANEY (lavé préalablement trois fois à l'éthanol et deux fois au dioxanne) dans environ 60 cc de dioxanne. On hydrogène à pression atmosphérique jusqu'à ce que la quantité théorique d'hydrogène (225 cc) soit absorbée (environ 3 heures). Après filtration, on récupère 3,9 g de cristaux blancs.

On recristallise dans l'acétone - éthanol et sèche sous vide: chromatoplaque SiO_2- Ag NO $_3$: éluant: pentane-éther 10/1, R_f= 0,7 (produit de départ, R_f = 0,5).

F = 151- 153°C

α_D^{25} = + 16° ± 5 (c = 2 / Dioxanne).

Spectre R.M.N. : 0,550s : Me-18; 0,825 s : Me-19; 0,880s : Me 26 et 27; 4,9 m : H-3α ; 5,2 m : H-7; 7-8 m : H ar.

Benzoyloxy-3β Cholestène-8 (14) 218

3,6 g de 217 sont dissous dans un peu d'éther et ajoutés à 100 cm^3 d'acide acétique glacial. On hydrogène sous pression ordinaire en présence de catalyseur Pd / C 10% durant une nuit. Après filtration et évaporation à sec, on obtient 3,3 g d'un produit qu'on recristallise 3 fois dans mélange d'acétone et de méthanol et qui donne des cristaux blancs.

F = 112 - 114 °C (litt. : 100- 107°; 140°C).

α_D^{25} = + 20° ± 7° (c= 1 / Dioxanne). (litt. : + 10° ± 1,5 (c=1 / Chf.).

Spectre R.M.N.: (δ) : 0,690 s : Me 19 ; 0, 825 s : Me 18 ; 0,880 s : Me 26 et 26.

Acide Apocholique 220.

50 g d'acide cholique 140 sont ajoutés à une solution de 50 g de chlorure de zinc dans 225 g d'acétone anhydre. On distille sur le bain-marie, 165 g de solvant, jusqu'à obtention d'un sirop orange. Après refroidissement, on agite énergiquement et ajoute goutte à goutte 950 cc d'eau acidifiée par 3cc d'acide acétique. On obtient des cristaux jaunâtres qu'on filtre, lave à l'eau jusqu'à disparition des ions chlorure, et sèche sous vide à 80°C plusieurs heures. Le précipité est redissous dans 100 cc d'éthanol à 95° C bouillant, refroidi et précipité comme précédemment. Après une troisième précipitation, le produit sec est redissous dans 300 cc d'éthanol absolu bouillant. La solution est filtrée et on distille environ 250 cc de solvant. Le sirop obtenu est dilué à nouveau par 250 cc d'éthanol absolu qui sont distillés en totalité. Le sirop rougeâtre résiduel est refroidi , agité énergiquement. 100 cc de m-xylène sont ajoutés rapidement et des cristaux blancs apparaissent. Après une nuit de repos, on refroidit, filtre et lave au xylène. Les cristaux blancs obtenus sont séchés à 134-140° sous vide une journée. On obtient 30 g (60 %) de poudre fine blanche.

F = 174 - 5° (banc REICHERT)(litt. 170-7°)
167 - 9° (platine KOFLER).

α_D^{21} = + 49° ± 3° (C=1,8/EtOH) litt. α_D^{13} = + 51 ± 15 (C=3/EtOH)

Spectre U.V. λ max = 210 nm (ε ∿ 10 000) (Ethanol)
pas d'absorbtion à 262,5 nm (Xylène).

Analyse C_{24} H_{38} O_4 (390,54) Calc : % C 73,80 H 9,81 O 16,39
Tr. C 73,67 H 9,90 O 16,11

Apocholate de Méthyle 221

30 g d'acide apocholique 220 sont dissous dans 200 cc de méthanol sec, filtrés à chaud, et 100 cc de solvant sont évaporés. 3 cc d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés à la solution refroidie. On laisse à température ambiante jusqu'à apparition des premiers cristaux puis, laisse à la glacière plusieurs jours. Les cristaux sont filtrés, lavés au méthanol froid et séchés sous vide plusieurs heures à 60°. On obtient environ 20 g (65 %) de produit. Le traitement des eaux-mères fournit 5 g environ supplémentaires (16 %). Cristaux incolores prismatiques.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le méthanol et séché une journée sous vide à 60°.

F = 90-92°C (banc REICHERT)
peut atteindre 114° (banc KOFLER) selon la vitesse de chauffe.
(litt. F = 84,5°-)

α_D = + 45° ± 3 (1,6 EtOH) litt. α_D^{17} = + 47 (C=1,5/ChF)

Spectre R.MN. (δ) : 0,825 $:Me-19 - 0,867 $:Me-18
3,65 s : COOMe.

Diacétoxy-3α ,12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 224.

9,2 g d'apocholate de méthyle 220 sont chauffés une heure à reflux dans 80 cc d'anhydride acétique. On rajoute 700 cc d'eau, agite vigoureusement avec un agitateur magnétique. Quand l'anhydride acétique est hydrolysé, le produit est cristallisé et la solution est limpide. On filtre, redissout le précipité dans CH_2Cl_2, lave à $NaHCO_3$ saturé, filtre sur Na_2SO_4 et distille CH_2Cl_2. On reprend dans un peu d'éther, laisse cristalliser à la glacière, filtre et sèche 3/4 d'heure au bain-marie sous vide. On obtient 8,4 g (75,5 %) de produit.

F = 137,5- 139,5°

Pour analyser on suspend dans l'éther chaud, refroidit, filtre et recristallise trois fois dans MeOH. Gros cristaux.

F = 139-140° (litt. F = 136-8°-)

α_D^{21} = + 85° (0,246 -Dioxanne) litt. α_D^{23} = +86 ± 3 [c= 2,5 /Chf]

Spectre I.R. cm^{-1} = 1730 cm^{-1} (esters)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,884s : Me-18 ; 0,813s : Me-19 ; 2,031s et 2,061s : AcO-3α et 12α ; 3,669s: COOMe ; 5,1 m : H en α des OAc.

Analyse : $C_{29}H_{44}O_6$ (488,64)

Calc % :	C 71,28	H 9,08	O 19,65
Tr % :	71,13	8,95	19,74.

Ethoxy-Carbonyloxy-3α hydroxy-12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 225

10 g d'apocholate de méthyle 221 sont dissous dans 50 cc de dioxanne sec. On ajoute 8 cc de pyridine sèche, refroidit vers 5-10° et ajoute goutte à goutte 10 cc de chloroformiate d'éthyle fraichement distillé. On laisse reposer 30 minutes à température ordinaire, dilue avec 125 cc d'eau et 5 cc d'acide chlorhydrique concentré. On met alors 30 minutes au bain-marie.

Après refroidissement, on extrait cinq fois à l'éther, lave à l'eau salée, filtre sur sultate de sodium et évapore à sec. On obtient 11,5 g d'huile jaune.

Una chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant Pentane-éther 1-2), montre que le produit brut est constitué par 80 % de mono ester (Rf 0,3) en 3 et 20 % de diester (Rf 0,6) qui ont été séparés pour caractérisation :

1°/ Mono ester : huile incolore.

Chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$- éluant : Pentane-éther 1-1 - Rf = 0,6

Spectre I.R., cm^{-1} : 3500-3600 cm^{-1} (OH-très peu intense-)
1740 cm^{-1} (esters)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,832s Me-19 ; 0,860s : Me-18 ; 1,300t : CH_3CH_2OCOO-3α; 3,65 s : COOMe ; 4,19q : CH_3CH_2OCOO-3α ; 5,30 m : H-3β

2°/ Diester : huile jaune claire.

Chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$ - éluant : Pentane-éther 1-1 - Rf = 0,9

Spectre I.R. cm^{-1} : 1740 cm^{-1} (esters)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,840 s : Me-19 ; 0,900 s : Me-18 ; 1,300 t : et 1,330 t : CH_3CH_2OCOO-3α et 12α ; 3,65 s : COOMe ; 4,19q : CH_3CH_2OCOO-3α et 12α; 4,98 m : H-3β et 12β .

Ethoxy carbonyloxy-3α céto-12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 228.

11 g d'alcool 225 brut sont dissous dans 1,1 litres d'acétone purifiée sur permanganate de potassium et sont refroidis à 5-7° C par de l'eau glacée. On ajoute alors goutte à goutte en 10 minutes 13 cc de réactif de JONES. Après 15 minutes d'agitation on ajoute 20 cc de méthanol pour détruire l'excès d'oxydant. On concentre le solvant sous vide puis rajoute 1,5 litres d'eau, extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée puis filtre sur sulfate de sodium. Après évaporation on obitient 10,8 g d'huile jaune qui cristallise par addition de quelques gouttes de méthanol. On filtre sur 10 cm d'alumine neutre et récupère 6,5 g (59 %) de produit pur qui cristallise dans le méthanol.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le méthanol et séché sous vide une journée à 50°C. Cristaux blancs.

F = 116-117°C. (litt. : 116-7°C).

α_D^{27} = + 52° ± 1° (C=7,5/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (esters) ; 1720 cm^{-1} (C=O 12).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,020s : Me-19 ; 1,252s : Me-18 ;
1,200 - 1,300 - 1,410t : CH_3CH_2OCO ; 3,65s : COOMe ;
4,19q : CH_3CH_2OCOO-3α ; 4,6m : H-3α .

Analyse : $C_{23}H_{42}O_6$ (474,6).

Calc. %	C	70,85	H	8,92	O 20,23
Tr.	C	70,97	H	8,84	O 20,22

Benzoyloxy-3α hydroxy-12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 226

6,5 g d'apocholate de méthyle 221, 26 cc de benzène, 2 cc de pyridine sèche sont refroidis à 15-20° C sous agitation. On ajoute goutte à goutte 2,5 cc de chlorure de benzoyle fraichement distillé en maintenant la température au dessous de 15°, en 10 minutes environ. On suit la réaction sur plaques de silice-nitrate d'argent et , après une heure on verse le mélange dans 150 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique, extrait 4 fois à l'éther. Après lavage à l'eau et filtration sur sulfate de sodium, on évapore à sec sous vide et obtient 8,4 g d'huile jaune clair.

Le produit obtenu est pratiquement pur par chromatographie sur plaque de silice nitrate d'argent et utilisé tel quel dans la réaction suivante :

Spectre I.R. cm^{-1} : 3550 cm^{-1} (OH-12 -peu intense -) ; 3050 cm^{-1} (bande aromatique) 1715 cm^{-1} (benzoyloxy-3α) ; 1740 cm^{-1} (COOMe)

Benzoyloxy-3α céto-12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 229

8,3 g d'alcool 226, sont dissous dans 700 cc d'acétone purifiée sur permanganate de potassium. On agite énergiquement et refroidit à 5-7°C. 9 cc de réactif de JONES sont ajoutés goutte à goutte en 10 minutes. Après 15 minutes d'agitation l'excès d'oxydant est détruit par addition de 15 cc de méthanol.

On concentre le solvant sous vide, dilue dans 1 litre d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique, et extrait 6 fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, on filtre sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. On obtient 7,8 g de produit brut huileux jaune orangé.

On purifie par filtration sur 10 cm d'alumine neutre dans le chlorure de méthylène et récupère ainsi 6,1 g (73 %) de produit incolore qu'il n'a pas été possible de cristalliser. (F brut ≈ 65°)

$\alpha_D^{22} = +\ 61° \pm 2$ (c=5 / Dioxanne)

Spectre I.R. : 1715 cm^{-1} (benzoyloxy-3α), 1720 cm^{-1} (cétone 12) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 3050 cm^{-1} (bandes aromatiques).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,047s : Me-19 ; 1,272 s : Me-18 ; 3,65 s : COOMe
5,0 m : H- 3β ; 7,4 et 8,0 m : H-Ar

Analyse : $C_{32}H_{42}O_5$ (506,7).

Calc % :	C 75,85	H 8,36	O 15,79
Tr.	C 75,60	H 8,53	O 15,67

Dicéto-3,12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 231.

10 g d'apocholate de méthyle 221 sont dissous dans 200 ml d'acétone purifiée par reflux sur permanganate de potassium. On refroidit par de l'eau glacée à 5-7°. On agite et ajoute 25 cc de réactif de JONES goutte à goutte en dix minutes environ. Après quelques minutes d'agitation il se dépose une couche vert sombre de sels de chrome et l'excès d'oxydant dans la phase liquide est détruit par addition de quelques cc de méthanol.

Le mélange est alors concentré sous vide, puis dilué dans 1 l d'eau et extrait cinq fois à l'éther. Les fractions éthérées sont lavées à l'eau saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau salée et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 9,2 g d'un solide jaune pratiquement pur selon la chromatographie sur plaque analytique de silice au nitrate d'argent. (éluant : pentane éther 1.3 Rf=0,51

Le produit brut est purifié par deux recristallisations dans le méthanol et fournit 6 g de cristaux presque incolores (60 %) et les eaux-mères peuvent, après filtration sur colonne d'alumine neutre, fournir environ 1 g (10 %) supplémentaire de produit cristallisé.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le méthanol et séché une journée sous vide à 60 °.

F = 122-123°

α_D = + 33° ± 5 (C=3/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1720 cm^{-1} : (cétones 3 et 12) ; 1740 cm^{-1} (COOMe)

Spectre R.M.N. (δ) : 1,021s : Me-19 ; 1,260s : Me-18 ; 3,65s : COOMe

analyse : $C_{25}H_{36}O_4$ (400,54) Cal % : C 74,96 H 9,06 O 15,98

Tr. C 74,58 H 9,07 O 16,00

Acétoxy-3α hydroxy-12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 227.

20 g d'Apocholate de méthyle 221 sont dissous dans 40 cc de Dioxanne sec auxquels on ajoute 40 cc de Pyridine sèche et 10cc d'Ac_2O en refroidissant à 0°C. On laisse au réfrigérateur huit jours à 0°. La réaction est suivie sur chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$ (éluant Pentane-éther 1-2 : Rf = 0,8) (A température de 22°C la réaction dure environ 4 heures). On ajoute goutte à goutte en refroidissant dans un bain de glace, environ 10 cc de MeOH pour hydrolyser l'excès d'Ac_2O. On évapore sous vide à température ordinaire, puis à 90°C et obtient 22 g d'huile jaune clair.

Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant Pentane-éther :1-1). On récupère 17 g (77 %) d'huile incolore qui n'a pu être cristallisée.

Spectre I.R. : 3600 cm^{-1} (OH faible) ; 1735 cm^{-1} (esters).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,837s : Me-19 ; 0,870s : Me-18 ;
2,040 s : AcO3; 3,65 s : COOMe.

Acétoxy-3α céto-12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 230.

1,0 g d'acétoxy-alcool 227 sont dissous dans 70 cc d'acétone purifiée sur $KMnO_4$. On agite énergiquement et refroidit à 5-7°C. 1,2 cc de réactif de JONES sont ajoutés goutte à goutte en 10 minutes. Après 10 minutes d'agitation, l'excès d'oxydant est détruit par addition de 2 cc de MeOH.

On concentre le solvant sous vide, dilue avec 100 cc d'eau salée extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$, à l'eau salée, filtre sur Na_2SO_4. Après évaporation on obtient 0,9 g d'huile orange.

On purifie par chromatographie sur plaques d'alumine au MORIN (éluant : Pentane-éther 1-3 - Rf : 0,3) et récupère 0,6 g d'huile incolore qui n'a pu être cristallisée.

α_D^{24} = + 50° ± 5° (C=0,85/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1720 cm^{-1} (C=O-12) ; 1740 cm^{-1} (esters).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,010 s = Me-19 ; 1,250 s : Me-18 ;
2,040 s : CH_3CO; 3,66 s : COOMe.

Analyse : $C_{27}H_{40}O_5$ (444,59)

Calc. % :	C	72,94	H	9,07	O 17,99
Tr.	C	72,66	H	8,95	O 17,53

(5β) cholène-8(14) oïque-24 232.

12 g de dicéto-3,12 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 231. sont dissous dans 120 cc de triéthylène glycol. 30 g de potasse en pastilles et 35 cc d'hydrate hydrazine à 98 % sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant quatre heures. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température dépasse 200°C. (attention à la mousse qui peut déborder). On replace le réfrigérant et laisse 5 heures à reflux.

Après refroidissement, le mélange est versé dans deux litres d'eau et acidifié par l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à PH-2-3. On filtre le précipité obtenu, lave à l'eau et redissout dans un excès de chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 11,2 g de cristaux légèrement bruns qui, après recristallisation dans l'acétone fournissent 9 g (84 %) de cristaux presque blancs.

F = 139 - 141 °

(5ß) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 233.

5 g de (5ß) cholène-8(14) oïque-24 232 sont dissous dans 150 cc de chlorure de méthylène sec et sont estérifiéspar addition d'un excès de solution éthérée de diazométhane. L'excès de diazométhane est détruit par addition d'acide acétique jusqu'à décoloration du mélange. Après évaporation sous vide on obtient un rendement quantitatif d'ester méthylique, qui après purification sur plaques préparatives d'alumine au MORIN fournit 4 g (86 %) d'huile incolore. Après plusieurs semaines au réfrigérateur, apparaissent quelques cristaux mais le produit n'a pas pu être recristallisé.

α_D^{21} = + 37° ± 5° (C=1/dioxanne).

Spectre I.R. : 1735 cm^{-1} (COOMe)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,820 s : Me-18 ; 0,845 s : Me-19 ;
0,845-1,00 d : Me-21 ; 0366 s : COOMe

Analyse : $C_{25}H_{40}O_2$ (372,57).

Calc. % :	C	80,59	H	10,82	O 8,59
Tr.	C	79,89	H	10,75	O 8,47

(5β) cholène-8(14) diméthylamide-24 234.

4,5 g d'acide 232 sont séchés par distillation azéotropique de benzène, puis dissous dans 200 cc de chlorure de méthylène sec. On refroidit le mélange à 0°C et agite magnétiquement. On ajoute 4 cc de triéthylamine, puis on verse goutte à goutte 4 cc de chloroformiate d'éthyle. On agite 20 minutes.

On ajoute alors, goutte à goutte en 15 minutes environ 60 cc de solution benzènique de diméthylamine à 33 %. On laisse agiter la nuit.

Le mélange est évaporé à sec sous vide, puis repris dans 300 cc de chloroforme. Le solvant est lavé à l'acide chlorhydrique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium on évapore à sec sous vide et obtient 4,5 g d'huile visqueuse. Ce mélange redissous dans l'éther est filtré sur silice et donne après évaporation 4,45 g de produit qui cristallise dans le pentane. On récupère 3,8 g (78 %) de cristaux blancs et les eaux-mères fournissent 0,6 g de cristaux moins purs.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le pentane et séché sous vide 24 heures à 40°C.

F = 72 - 4 °C

α_D^{25} = + 34° ± 5 (C=1,2 Dioxanne)

Spectre I.R.: 1650 cm^{-1} ($CON(Me)_2$)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,805 s : Me-18 ; 0,842s: Me-19
2,97 - 3,00 d : $CON(CH_3)_2$

Analyse $C_{26}H_{43}ON$ (385,61).

Calc. %	C	80,98	H	11,24	O	4,15	N	3,63
Tr.	C	81,01	H	11,13	O	4,33	N	3,52

Hydroxy-3α (5β) cholène-8(14) oïque-24 .

29,7 g de cétone-12 228 sont dissous dans 300 cc de triéthylène glycol. On ajoute 30 g de potasse en pastilles et 30 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 %. On chauffe à reflux six heures. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 220°C. On remet le réfrigérant et laisse à reflux six heures.

Après refroidissement, on verse dans 3 l. d'eau, ajoute 45 cc d'acide chlorhydrique concentré (jusqu'à PH: 4-5). On obtient un précipité blanc. On extrait trois fois au chloroforme et lave trois fois à l'eau. On filtre sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. On obtient environ 30 g de précipité blanc-beige.
F = 135-155°C.

Hydroxy- 3α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 235.

30 g d'acide précédent brut dissous dans 250 cc de chloroforme sont estérifiés par addition d'un excès de solution éthérée de diazométhane. On détruit l'excès de diazométhane par addition d'acide acétique glacial goutte à goutte. Après évaporation à sec sous vide on obtient environ 30 g d'huile orangée pratiquement pure sur chromatoplaque de silice-nitrate d'argent.(éluant: Pentane. Ether 1-1 Rf= 0,4)

Spectre I.R. : 3640 cm^{-1} (OH)
1740 cm^{-1} (COOMe).

Acétoxy-3α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 238

30 g d'ester alcool brut 235 sont dissous dans 240 cc d'anhydride acétique et chauffés deux heures à reflux. On évapore à sec sous vide et obtient 33 g d'huile brune difficile à recristalliser.

On purifie par chromatographie sur une colonne de 600 g de silice 0,05 - 0,2 mm avec pour éluant un mélange éther de pétrole-éther 1-1. On récupère ainsi 13,2 (42 %) d'huile incolore qui recristallise.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le méthanol et séché 48 heures sous vide. Feuillets blancs brillants

F = 75 - 77° C

α_D^{26} = + 61° ± 5° (C ∿ 3 /Dioxanne) (litt. + 56° ± 2 et + 61° ± 2/Chf.)

Spectre I.R. : 1735-40cm^{-1} (esters)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,799s: Me-18 ; 0,804s : Me-19 ; 2,040s : CH_3CO
3,66s : COOMe ; 4,75m : H-38

Analyse : $C_{27}H_{42}O_4$ (430,61).

Calc. %	C	75,31	H	9,83	O 14,86
Tr.	C	75,33	H	9,60	O 14,57

(5β) cholane diméthylamide-24 239.

1,5 g d'acide cholanique sont dissous dans 100 cc de benzène sec refroidi vers 10°C et agité magnétiquement. On ajoute 2 cc de triéthylamine et verse goutte à goutte 2 cc de chloroformiate d'éthyle. On agite 20 min.

On ajoute alors goutte à goutte environ 10 cc de solution benzénique de triméthylamine à 33 % et laisse agiter la nuit.

Le mélange est versé dans 300 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique, extrait quatre fois à l'éther, lavé à l'acide chlorhydrique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, on obtient 1,4 g (87 %) de produit brut cristallisé qu'on peut recristalliser dans un mélange éther-éther de pétrole.

F = 125 - 127°C

α_D^{22} = + 22° ± 5° (C=1/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1650 cm^{-1} ($CON(CH_3)_2$)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,650 s : Me-18 ; 0,900 s : Me-19 ;
2,96-3,00 d : $CON(CH_3)_2$

Analyse : $C_{26}H_{45}ON$ (387,6)

Calc. %	C	80,56	H	11,70	O	4,13	N	3,61
Tr.	C	80,51	H	11,67	O	4,03	N	3,56

(5 β) cholanal-24 240.

1°/ Préparation du triéthoxy-hydrure de lithium-aluminium.

1g d'hydrure de lithium aluminium est mis en suspension dans 20cc d'éther sec sous atmosphère d'azote. Après deux heures d'agitation une fraction aliquote est dosée par iodométrie, avec un excès de solution benzènique d'iode, selon la réaction :

$$LiAlH_4 + 2I_2 \longrightarrow 2H_2 + Li\,I + Al\,I_3$$

L'iode qui n'a pas réagi est dosé par le thiosulfate.

On prélève la quantité nécesseire de suspension d'hydrure de lithium aluminium à laquelle on ajoute, goutte à goutte à la seringue, sous azote et agitation magnétique, 0,550 g d'acétate d'éthyle pour obtenir le triéthoxy hydrure de lithium aluminium necessaire à la réaction ci-dessous (soit $4,1 \cdot 10^{-3}$ moles).

2°/ Réduction de l'amide.

Après 15 minutes d'agitation à 0°, 1,1 g de diméthylamide 239 dissous dans 20 cc d'éther sec sont ajoutés goutte à goutte en 30 minutes. On laisse agiter la nuit à température ordinaire : une masse grise s'est déposée. On verse le mélange avec précaution dans 200 cc d'eau glacée à 20 % d'acide sulfurique et extrait quatre fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate, et à l'eau salée la phase éthérée est filtrée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec sous vide à température ordinaire. On obtient 0,7 g (70 %) de produit blanc cristallisé.

F = 100 - 103° C.

α_D^{21} = + 25° ± 2° (C=1 / Chf.)

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (CHO)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,650s : Me-18 ; 0,725s : Me-19 ; 0,980t : CHO

Trihydroxy-3α , 12α -24 (58) cholène-8(14) 241.

25 g d'apocholate de méthyle 221 dissous dans 200 cc de tétrahydrofuranne sec,sont ajoutés progressivement à une suspension de 12 g d'hydrure de lithium aluminium dans 500 cc de tétrahydrofuranne sec, agitée magnétiquement sous courant d'azote.

L'excès d'hydrure est hydrolysé par addition lente de 12 cc de soude aqueuse à 15 % et 36 cc d'eau.

Après filtration sur büchner, lavage du précipité au tétrahydrofuranne, filtration sur sulfate de sodium et évaporation sous vide on obtient 17 g de produit brut cristallisé ; légèrement jaune.

On recristallise dans l'acétate d'éthyle : la première précipitation fournit 13 g (69 %) de cristaux blancs, et les eaux-mères fournissent 3,7 g (19 %) de cristaux moins purs.

F = 137° - 9°C

Spectre R.M.N. (δ) : 0,816s : Me-19 ; 0,856s : Me-18 ; 2,040s : OH-24
3,60 m : $\underline{CH_2}OH$; 3,97 m : OH-3

Analyse : $C_{24}H_{40}O_3$ (376,56).

Calc. %	C	76,55	H	10,71	O 12,75
Tr.	C	76,46	H	10,66	O 12,53

Hydroxy-12α Céto-3 (5β) cholène-8(14) al-24 242

6,0 g de triol 241 dissous à chaud dans 1 litre de benzène sec sont ajouté à une suspension de 500 g de carbonate d'argent adsorbé sur célite, dans quatre litres de benzène, séchée por distillation azéotropique durant une heure. Le mélange noircit après dix heures de reflux, mais la réaction n'est achevée qu'au bout de quarante heures de reflux On filtre alors sur une couche de célite, lave soigneusement au benzène et évapore le solvant. On obtient 5,4 g (90 %) de produit orangé qui cristallise.

Spectre I.R. : 3580 cm^{-1} (ν OH libres) ; 2720 cm^{-1} (CH aldéhyde) ; 1730 cm^{-1} (C = O aldéhyde); 1720 cm^{-1} (C=O-3).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,910s : Me-18 et 19 ; 4,00 m : H-12β ; 9,80t : CHO

(5β) cholène-8(14) ol-12 243

10,5 g de céto-aldéhyde 242, 300 cc de diéthylène-glycol, 25 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont chauffés à reflux pendant 7 heures. Après refroidissement on ajoute 16 g de potasse, ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 200°C. On remet le réfrigérant et laisse six heures à reflux.

Le mélange est alors versé dans 600 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique et extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau et filtration sur sultate de sodium la phase éthérée est évaporée à sec. On obtient 8,5 g (87 %) d'une huile jaune qui cristallise.

F= 103-5°C

Spectre I.R. : 3580 cm^{-1} : (ν OH).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,820s : Me-19 ; 0,860s : Me-18 ; 3,98m : H-12β

Céto-12 (5β) cholène-8(14) 245

8,4 g d'alcool 243 dissous dans 800 cc d'acétone purifiée sur permanganate de potassium et refroidis à 5-7°C sous forte agitation, sont oxydés par addition goutte à goutte de 10 cc de réactif de JONES en 30 minutes environ. L'excès d'oxydant est détruit par addition de quelques cc de méthanol et le solvant est concentré sous vide.

On dilue avec 500 cc d'eau et extrait quatre fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau, puis filtration sur sulfate de sodium, la phase éthérée est évaporée sous vide et fournit 8 g (95 %) d'huile jaune qui cristallise.

Le produit est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant : Pentane-éther 8-1; Rf : 0,5) et on récupère 5,5 g (65 %) de cristaux blancs :

F = 94-5° C

α_D^{21} = + 22° ± 3 (C=10/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1715 cm^{-1} (C=O-12).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,000s : Me-19 ; 1,250s : Me-18.

Analyse : $C_{24}H_{38}O$ (342,54).

Calc. %	C	84,15	H	11,18	O 4,67
Tr.	C	83,91	H	10,95	O 5,02

Acétoxy-12α (5β) cholène-8(14) 244

350 mg d'alcool 243 sont mis à reflux deux heures dans 5 cc d'anhydride acétique. On concentre sous vide, ajoute 10 cc d'eau, extrait quatre fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, filtration sur sulfate de sodium et évaporation on obtient 360 mg d'huile brune, qu'on purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN. On obtient 260 mg (65 %) d'huile blanc jaune.

α_D^{25} = + 79° ± 5° (C = 2,1/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1735 cm^{-1} (OAc-12α).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,835s : Me-19 ; 0,910s : Me-18 ; 2,040s : CH_3COO
5,12t : H-12β .

Analyse : $C_{26}H_{42}O_2$ (386,60).

Calc. %	C	80,77	H	10,95	O 8,28
Tr.	C	80,50	H	10,83	O 8,11

(5β) cholène-8(14) 248.

7,5 g de céto-12 cholène 243 sont dissous dans 100 cc de triéthylèneglycol et on ajoute 11 cc d'hydrazine hydratée à 98 %. Après 5 heures de reflux on laisse refroidir et ajoute 8 g de potasse en pastilles. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 210°C. On remet le réfrigérant et laisse six heures à reflux. On ajoute alors 1 litre d'eau et acidifie à l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à PH 5. On extrait 6 fois à l'éther, lave à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 7 g d'huile brune qu'on purifie par chromatographie sur plaques d'alumine au MORIN et on récupère 4,6 g (64 %) d'huile légèrement colorée en jaune.

α_D = + 35° ± 5° (C=0,18 Dioxanne).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,805s : Me-18 ; 0,835s : Me-19.

Analyse : $C_{24}H_{40}$ (328,56).

Calc. %	C	87,73	H	12,27
Tr.	C	87,61	H	12,20

(5β) cholène-8(14) ol-24 246

4,3 g d'ester 233 dissous dans 100 cc d'éther sec sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 6 g d'hydrure de lithium aluminium dans l'éther agitée magnétiquement. Après une nuit à léger reflux, le mélange est refroidi à 0°C et l'excès d'hydrure est détruit par addition d'eau goutte à goutte sous atmosphère d'azote. On verse dans 500 cc d'acide sulfurique à 10 % dans l'eau, décante la phase éthérée, extrait quatre fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate puis à l'eau salée.

Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 3,8 g (95 %) de produit qui cristallise.

L'échantillon analytique est recristallisé trois fois dans l'acétate d'éthyle et séché sous vide à 50°C pendant une journée.

F = 84 -6°C.

α_d^{21} = + 33 ± 4° (C=0,1/Dioxanne).

Spectre I.R. : 3640 cm^{-1} (OH-24).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,806s : Me-18 ; 0,840s : Me-19 ; 3,65t : $\underline{CH_2}$

(5β) cholène-8(14) al-24 247

3,7 g de cholénol 246 dissous dans 500 ml de benzène sec sont ajoutés à une suspension de 500 g environ de carbonate d'argent adsorbé sur célite dans quatre litres de benzène sec.

Après quarante heures de reflux, le réactif est devenu noir et la solution colorée en jaune est filtrée sur quelques cm de célite qui est lavée ensuite soigneusement au benzène sec.

Après évaporation du benzène sous vide on obtient 2,75 g (74 %) d'huile jaune orangée pure sur chromatoplaque de silice-nitrate d'argent.

Ce produit, peu stable est caractérisé par son spectre infra-rouge et de R.M.N.

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (CHO).

Spectre R.M. N. (δ): 0,815s: Me 18 . 0,845s: Me 19
0,975m: CHO

Semi-carbazone : par action de l'acétate de semi-carbazide dans le dioxanne-méthanol 1-3. Le produit est recristallisé dans l'isopropanol.

F = 179 - 81°C

(5β) cholène-8(14) 24β

2,75 g d'aldéhyde 24ζ sont dissous (difficilement), dans 100 cc diéthylène-glycol. 15 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont ajoutés et le mélange est porté cinq heures à reflux. Après refroidissement, on ajoute 9 g de potasse en pastilles et chauffe en ôtant le réfrigérant jusqu'à ce que la température atteigne 200°C. On remet le réfrigérant et laisse cinq heures à reflux. Après refroidissement on verse dans 500 cc d'eau à 5 % d'acide sulfurique, extrait cinq fois à l'éther. Les phases éthérées sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, trois fois à l'eau salée, puis séchées sur sulfate de sodium et évaporées.

On obtient 2,5 g d'huile orangée qui est purifiée par chromatographie sur plaques d'alumine au MORIN. On récupère ainsi 2,3 g (87 %) d'huile incolore (identique au produit caractérisé plus haut).

Diacétoxy-3α, 12α céto-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 263

13 g d'apocholate de méthyle diacétate 224, 12,84 g de chromate de potassium, 90 cc de benzène sec, 124 cc d'acide acétique glacial, 55cc d'anhydride acétique, sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie par chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent et arrêtée lorsque le produit de départ a disparu. On obtient alors un produit majoritaire accompagné de deux sous-produits de Rf inférieur.

Le mélange réactionnel est versé dans 500 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique et extrait quatre fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, séchage sur sulfate de sodium et évaporation sous vide à température ambiante, on obtient 11,3 g d'huile brune. On purifie par chromatographie sur une colonne de silice, l'éluant étant un mélange Pentane-éther 1-3. On récupère 6,0 g (45 %) de produit pur cristallisé et deux sous-produits dont la structure n'a pas été établie.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans un mélange éther-éther de pétrole et séché une journée sous vide. Cristaux blancs.

F = 161 ± 2°C

α_D^{21} = + 183° (C = 0,27/Dioxanne).

Spectre U.V. : λmax : 259 nm. (ε = 16000.)

Spectre I.R. : 1735-40 cm^{-1} (esters) ; 1710 cm^{-1} (C = O-15)
1620 cm^{-1} (ν C = C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,859s : Me-19 ; 1,047s : Me-18 ; 2,050s et 2,100 s : OAc-3α et 12α ; 3,67s : COOMe ; 4,15m : H-7β

Analyse : $C_{29}H_{42}O_7$ (502,63).

Calc. % :	C	69,29	H	8,42	O 22,28
Tr.	C	69,59	H	8,31	O, 22,24

Ethoxy carbonyloxy-3α Dicéto-12,15 (5β) cholène 8(14) oate-24 de méthyle 21

6,40 g de 220. 6,40 g de chromate de potassium, 48 cc de benzène et 72 cc d'acide acétique glacial, 24 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie sur plaques de silice nitrate d'argent, et ne donne pratiquement qu'un produit.

Le mélange réactionnel est versé dans 800 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 6,2 g d'huile brun-jaune qu'on filtre sur 10 cm d'alumine neutre dans le chlorure de méthylène. On récupère ainsi 4,1 g (60 %) de produit pur sur plaques de silice nitrate d'argent qui cristallise. Le produit est recristallisé dans l'éther isopropylique et fournit 2,9 g de cristaux et 1,3 g d'eaux-mères qui peuvent aussi être recristallisées.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans l'éther isopropylique et séché une journée sous vide à 70°C.

F = 144 - 5° C.

α_D^{21} = + 118° (Dioxanne). (c=1)

Spectre U.V. : λmax = 259 nm (ε = 10000)

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (esters) ; 1710 cm^{-1} (C = O 12 et 15) ; 1620 cm^{-1} (C = C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,060s : Me-19 ; 1,390s : Me-18 ; 1,200 - 1,350 - 1,475 t : CH_3 CH_2 OCOO ; 4,3q : CH_3CH_2OCOO ; 4,15m : H-7β.

Analyse : $C_{28}H_{40}O_7$ (488,60)

Calc. %	C	68,83	H	8,25	O 22,92
Tr.	C	68,57	H	8,11	O 22,63

Benzoyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 265

5,2 g de 229, 4,85 g de chromate de potassium, 34cc de benzène sec, 51 cc d'acide acétique glacial, 17 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39° C. La réaction est suivie sur plaques de silice-nitrate d'argent et ne donne pratiquement qu'un produit.

Le mélange réactionnel est versé dans 800 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, la phase organique est filtrée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 4,4 g de produit brut, huile jaune-orangée. On filtre sur 10 cm d'alumine neutre dans le chlorure de méthylène et récupère ainsi 2,5 g (50 %) d'huile incolore pratiquement pure sur chromatoplaque de silice-nitrate d'argent.

Après trois chromatographies successives sur plaques préparatives de silice fluorescente il n'a pas été possible d'obtenir un produit cristallisé. Seul l'éther permet un début de cristallisation.

~ 75-80°

$[\alpha]_D^{21}$ = + 106° (Dioxanne). (c=2)

Spectre U.V. : λ max = 260 nm. (ε: 9000).

Spectre I.R. : 3060 cm^{-1} (CH-Ar) ; 1740 cm^{-1} : (COOMe) ;
1720 cm^{-1} (C =O 12,15 et benzoyloxy) ; 1620 cm^{-1} : (C=C conj.)

Spectre R.M.N. (δ) : 1,135s : Me-19 ; 1,475s : Me-18 ; 3,78 : $COOCH_3$.
4,2m : H-7β ; 5,2m : H-3β ; 7,6-8,2m : H-Ar.

Analyse : $C_{32}H_{40}O_6$ (520,64)

Calc. %	C	73,82	H	7,74	O 18,44
Tr.	C	73,58	H	7,70	O 18,60

Tricéto-3,12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 266

1,30 g de 231, 1,60 g de chromate de potassium, 12 cc de benzène sec, 18 cc d'acide acétique, 6 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie sur plaque de silice-nitrate d'argent, et ne donne qu'un produit principal.

Le mélange réactionnel est versé dans 300 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, la phase organique est filtrée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 1,3 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN. On récupère 0,67 g (50 %) de produit pur qui cristallise légèrement.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans le méthanol (difficile) et séché une journée sous vide à 40° C.

F = 116 -7 °C

α_D^{21} = + 116° (Dioxanne). (c=1)

Spectre U.V. : λmax = 261 nm. (ε = 12000).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} : (COOMe) ; 1715 cm^{-1} : (C=O 3,12,15)
1620 cm^{-1} : (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. : (δ) : 1,095s : Me-19 ; 1,382s : Me-18 ;
3,75s : COOMe ; 4,2m : H-7β

Analyse : $C_{25}H_{34}O_5$ (414,52).

Calc. %	C	72,43	H	8,27	O 19,30
Tr.	C	72,60	H	8,23	O 19,09

Céto-15(5β) cholène-8(14) oate 24 de méthyle 267

3 g de 233, 3,80 g de chromate de potassium, 29 cc de benzène sec, 41 cc d'acide acétique glacial, 15 cc d'anhydride acétique, sont agités énergiquement dans un bain thermostatique à 39° C. pendant 72 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur plaques de silice-nitrate d'argent, et arrêtée après disparition du produit de départ.

Le mélange réactionnel est versé dans 300 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique : la couche de benzène est décantée et la fraction aqueuse est extraite cinq fois à l'éther. Après cinq lavages à l'eau salée les fractions organiques sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide à température ambiante. On obtient 2,8 g d'huile jaune.

Le mélange chromatographié sur colonne de silice (pentane-éther 1-1) fournit 3 fractions.

Fraction 1 : (cétone-15) 1,5 g
Fraction 2 : (1° sous-produit) 0,8 g
Fraction 3 : (2° sous-produit) 0,3 g.

La fraction 1 est recristallisée dans un mélange pentane-éther 1-1 et fournit 800 mg (26 %) de cristaux blancs.

F = 114-116°C
α_D^{21} = + 142° (Dioxanne). (c=1)

Spectre I.R.: 1745 cm^{-1} : (COOMe) ; 1705 cm^{-1} : (C=O 15) ;
1630 cm^{-1} : (C=C conjugué).

Spectre U.V. : . λmax = 262 nm (ε : 13000).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,830s : Me-19 ; 0,980s : Me-18 ; 3,75s : COOMe
4,1m : H-7β

Analyse : $C_{25}H_{38}O_3$ (386,55)

Calc. %	C	77,67	H	9,91	O 12,42
Tr.	C	77,60	H	9,68	O 12,49

Céto-15 (5β) cholène-8(14) diméthylamide-24 268

4,4 g d'amide 231, 5,45 g de chromate de potassium, 38 cc de benzène sec, 53 cc d'acide acétique, 19 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement dans un bain thermostatique réglé à 39°C pendant 7 heures. La réaction est suivie sur plaques de silice-nitrate d'argent.

Le mélange est versé dans 300 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique et est extrait cinq fois à l'éther.

La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous vide à température ambiante. On obtient 4,2 g d'huile jaune.

Par chromatographie sur plaque de silice (éluant : éther Rf = 0, le produit brut apparaît être un mélange contenant essentiellement le produit d'oxydation allylique en 15 et des sous-produits plus polaires.

La séparation effectuée sur plaques préparatives de silice fluorescentes est très difficile car il apparait à un Rf très voisin du produit oxydé en 15, un second produit dont les spectres laissent penser qu'il résulte de l'oxydation des méthyles de l'amide.

On obtient, à partir de 500 mg de produit brut 155 mg (soit un rendement indicatif de 30 %) de cristaux blancs.
F = 123 - 126 °C.

(caractérisé plus loin p. 188)

Dicéto-12,15 (58) cholène-8(14) 269.

600 mg de céto-12 cholène 245, 870 mg de chromate de potassium, 6 cc de benzène sec, 9 cc d'acide acétique glacial, 3 cc d'anhydride acétique, sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie par chromatographie sur plaques de silice au nitrate d'argent.

Le mélange réactionnel est versé dans 50 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 600 mg d'huile jaune.

Le produit est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN. On récupère ainsi 290 mg (37 %) de cristaux blancs légèrement jaunes.

F = 105 - 110°C.

α_D^{21} = + 105° (Dioxanne). (c=1,7)

Spectre U.V. : λmax = 263 nm (ε : 9000).

Spectre I.R. : 1710 cm^{-1} (C=O 12 et 15) ; 1620 cm^{-1} (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 1,035s : Me-19 ; 1,385s : Me-18 ; 4,1m : H-7β

Analyse : $C_{24}H_{36}O_2$ (356,53).

Calc. % :	C	80,85	H	10,18	O, 8,98
Tr.	C	80,68	H	9,97	O 9,12

Acétoxy-12α céto-15 (5β) cholène-8(14) 270

210 mg de 244, 318 mg de chromate de potassium, 2,2 cc de benzène sec, 3,3 cc d'acide acétique glacial, 1,1 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie par chromatographie sur plaques de silice au nitrate d'argent.

Le mélange réactionnel est versé dans 30 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 200 mg d'huile jaune, constituée selon la chromatographie analytique, d'un produit majoritaire, accompagné de divers sous-produits plus polaires.

Le produit est purifié sur plaque d'alumine au MORIN et on récupère 50 mg (20 %) d'huile jaune clair qui n'a pu être cristallisée.

α_D^{21} = + 170° (Dioxanne). (C=2)

Spectre U.V. : λmax = 257 nm (ε = 12000)

Spectre I.R. : 1735 cm^{-1} (OAc-12α) ; 1705 cm^{-1} (C=O-15) ; 1628 cm^{-1} (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,850s : Me-19 ; 1,050s : Me-18 ; 2,050s : CH_3COO 4,1m : H-7β ; 5,25m : H-12β .

Céto-15 (5β) cholène-8(14) 271

2,3 g de cholène 248, 3,2 g de chromate de potassium, 22 cc de benzène sec, 33 cc d'acide acétique glacial, 11 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 72 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie par chromatographie sur plaques de silice-nitrate d'argent.

Le mélange réactionnel est versé dans 200 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique. On extrait 5 fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 2,4 g d'huile brune.

Le produit est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN et fournit 0,7 g de produit brut qui cristallise. Deux chromatographies ultérieures sur alumine au MORIN fournissent 445 mg (19 %) de produit pur, blanc cristallisé, mais qui n'a pu être recristallisé facilement dans un solvant.

F = 85-80° C.

α_D^{21} = + 154° (Dioxanne). (c=1,5)

Spectre U.V. : λmax = 261 nm (ε =10 000).

Spectre I.R. : 1705 cm^{-1} (C=O 15) ; 1620 cm^{-1} (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,822s : Me-19 ; 0,962s : Me-18 ;
4,0m : H7 (doublet J ∿ 7 cps couplage H7β-H7α)

Analyse $C_{24}H_{38}O$ (342,54).

Calc. %	C	84,15	H	11,18	O 4,67
Tr.	C	83,89	H	11,10	O 4,70

Acétoxy-3α céto-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 272

0,90 g de 236, 0,97 g de chromate de potassium, 7 cc de benzène sec, 10,5 cc d'acide acétique glacial, 3,5 cc d'anhydride acétique sont agités énergiquement 60 heures dans un bain thermostatique à 38°C. La réaction est suivie sur plaques de silice-nitrate d'argent et donne un mélange de produits dont un est majoritaire.

Le mélange réactionnel est versé dans 50 cc d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique. On extrait cinq fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée, la phase organique est filtrée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 0,9 g d'huile jaune constituée par un mélange de quatre produits dont celui qui à le Rf maximum est majoritaire.

La séparation est effectuée sur une colonne de 50 g de silice 0,05-0,2 mm avec pour éluant un mélange Pentane-éther 1-1. On récupère 240 mg (24 %) de produit pur.

L'échantillon analytique est recristallisé quatre fois dans un mélange éther de pétrole-éther 10-1 et séché une journée sous vide à 60°. Cristaux blancs.

F = 110-2°C

α_D^{25} = + 187° ± 5 [c= 1 / Dioxanne]

Spectre U.V. : λmax = 281 nm (ε =12700)

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (esters) ; 1705 cm^{-1} (C=O 15) ;
1625 cm^{-1} (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,847s : Me-19 ; 0,979s : Me-18 ;
2,040s : CH_3COO-3α ; 3,67s : $COOCH_3$;
4,0m : H-7β ; 4,8m : H-3β

Analyse : $C_{27}H_{40}O_5$ (444,59)

Calc. %	C	72,94	H	9,07	O 17,99
Tr.	C	72,71	H	9,04	O 17,96

Benzoyloxy-3 β Céto- 15 Cholestène-8 (14) 272

2,5 g de 218, 2,4 g de chromate de potassium, 17 cm^3 de benzène sec, 25 cm^3 d'acide acétique glacial, 9 cm^3 d'anhydride acétique sont agités énergiquement 70 heures dans un bain thermostatique à 39°C. La réaction est suivie sur plaques de silice au nitrate d'argent et donne un mélange de produits.

On verse le mélange réactionnel dans 300 cm^3 d'eau à 5°/₀ d'acide chlorhydrique. On extrait 5 fois à l'éther. Après lavage avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et à l'eau salée; la phase organique est filtrée sur du sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ambiante. On obtient 2,6 g de produit brut.

Après cinq chromatographies succesives sur plaques préparatives de silice fluorescente (éluant: pentane - éther 4-1, R_f = 0,5; départ R_f = 0,8); il n'a pas été possible de récupérer plus de 200 mg de produit pur (rendement inférieur à 10 %) qui cristallise.

F = 140 -155°C (litt. F = 156°C).

α_D^{25} = + 98 ° ± 5° (c = 2 / Dioxanne)

Spectre I.R. 1735 cm^{-1} (ester); 1705 cm^{-1} (C=O- 15 conjugué); 1630 cm^{-1} (C=C conjuguée).

Spectre R.M.N. 0,771 s : Me 19; 0,886 s : Me 26 et 27; 0,975 s : Me 18; 4,1 m : H 7; 7 à 8 m:H ar.

Oxydation en 15 de 224 par le NBS.

500 mg (1 m mole de Diacétoxy-3α, 12α, apocholate de méthyle 224, sont dissous dans 1,7 cc de Dioxanne contenant environ 9 - 10 % d'eau, de manière à obtenir une solution translucide, à laquelle on ajoute, 200 mg (2 m moles) de $CaCO_3$ en poudre fine, puis 445 mg (2,5 m moles)de NBS fraichement préparé.

On agite le mélange magnétiquement, irradie par deux lampes de 100 W, tandis qu'un jet d'air comprimé maintient la température en dessous de 30° C. Après une heure de réaction, le produit de départ a disparu.

On filtre le mélange sur papier, dilue avec 100 cc d'eau et extrait trois fois à l'éther. Après lavage au bisulfite et à l'eau salée, on filtre sur Na_2SO_4, et évapore à sec sous vide : on récupère 586 mg d'huile brun foncé.

Après chromatographie sur colonne de silice on récupère 227 mg (45 %) de produit d'oxydation en 15 263, cristallisé, identique à celui obtenu par oxydation chromique, mais contaminé d'un pigment jaune qu'aucun procédé n'a permis d'éliminer.

Oxydation en 15 de 225 par le NBS.

Par le procédé décrit précédemment, on obtient, à partir de 500 mg de 225, mais après quatre heures de réaction, 697 mg de produit brut.

Après chromatographie on récupère 260 mg (50 %) de cristaux jaunes qui n'ont pu être décolorés, mais identiques au produit d'oxydation chromique

Dihydroxy-3α, 12α , céto-15 (5β) cholène-8(14) oïque-24 275

502 mg de diacétoxy-3α, 12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 263, sont saponifiés par reflux avec 2 g de potasse en pastilles dans 75 cc de méthanol, sous azote pendant deux heures. On neutralise avec 2 g d'acide acétique. On évapore à sec sous vide. Le produit, ne pouvant être extrait facilement d'un milieux aqueux, est utilisé brut dans la réaction suivante.

Dihydroxy-3α , 12α céto-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 276.

L'acide brut 275, est redissous dans 10 cc de méthanol et additionné d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à PH-1. Un précipité blanc de sel de potassium se forme. Après 24 heures à 15° C, on évapore à sec sous vide, reprend au chlorure de méthylène et filtre le précipité blanc de sels de potassium. On obtient, par évaporation 309 mg de produit brut difficile à cristalliser et utilisé brut pour l'étape suivante.

Ethoxy carbonyloxy-3α hydroxy-12α céto-15 (5β) cholène-8(14) oate 24 de méthyle 277.

309 mg de diol 276, dissous dans 3 cc de dioxanne sec et 0,24 cc de pyridine sèche refroidis à 10°C sont traités goutte à goutte par 0,3 cc de chloroformiate d'éthyle fraichement distillé. Après une heure à température ordinaire on dilue avec 10 cc d'eau et 0,2 cc d'acide chlorhydrique et laisse une heure au bain-marie.

On refroidit, extrait cinq fois à l'éther, lave trois fois à l'eau salée, filtre sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. On récupère 317 mg d'huile jaune qui n'a pas été purifiée.

Ethoxy carbonyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 264.

317 mg de 277 brut dissous dans 30 cc d'acétone purifiée sur permanganate de potassium sont refroidis à 5-7°C, sous agitation. On ajoute 0,4 cc de réactif de JONES goutte à goutte. On agite 15 minutes et ajoute 2 cc de méthanol pour détruire l'excès d'oxydant. Après concentration sous vide, dilution dans 100 cc d'eau, extraction à l'éther, lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau salée on filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 293 mg de produit brut jaune.

Après purification, sur plaque d'alumine au MORIN, et sur plaques de silice fluorescentes, on obtient environ 80 mg de produit recristallisé dans l'éther isopropylique 264 (constantes identiques à l'éthoxy-carbonyloxy-3α dicéto-3,12 (5β) cholène-8(14) oate-14 de méthyle déjà décrit (cf. p 175).)

Céto-15 (5β) cholène-8(14 oïque-24.

500 mg d'ester 267 sont dissous dans 10 cc de méthanol. On ajoute 4 cc d'une solution aqueuse à 10 % de potasse et met à reflux sous azote pendant une heure. Le mélange refroidi est acidifié à PH 2-3 par addition d'acide chlorhydrique, versé dans 100 ml d'eau et extrait trois fois au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide à température ambiante on obtient 490 mg d'acide brut. On recristallise dans l'éther une fraction aliquote.

Spectre I.R. : 1710 cm^{-1} (COOH et C=O 15) ; 1620 cm^{-1} (C=C conjugué).

Céto-15 (5β) cholène-8(14) diméthylamide-24 268.

480 mg d'acide ≡≡≡ sont dissous dans 50 cc de benzène sec et sont refroidis juste au dessus du point de cristallisation du benzène. On ajoute 1 cc de triéthylamine puis on verse goutte à goutte 1,2 cc de chloroformiate d'éthyle. On agite 20 minutes.

On ajoute alors 15 cc d'une solution benzènique de diméthylamine à 33 % sous agitation magnétique. Après dégagement de fumées blanches se déposent des cristaux sur les parois. On laisse agiter la nuit à température ambiante.

Le produit est extrait au chloroforme lavé à l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau ; filtré sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous vide à température ambiante.

L'huile incolore obtenue est recristallisée dans l'éther et fournit 350 mg (69 %) de cristaux blancs. Les eaux-mères recristallisées dans l'acétate d'éthyle fournissent 115 mg de cristaux moins purs. (23 %).

L'échantillon analytique est recristallisé trois fois dans l'éther et séché une journée sous vide à 60° C. Cristaux blancs.

F = 127-9° C.

α_D^{21} = + 145° (Dioxanne).

Spectre U.V. : λmax = 262 nm. (ε = 14000).

Spectre I.R. : 1705 cm^{-1} (C=O 15) ; 1655 cm^{-1} ($CON(CH_3)_2$) ; 1625 cm^{-1} : (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,825s : Me-19 ; 0,975s : Me-18 ; 2,950s et 3,00s : $N(CH_3)_2$; 4,04 : H-7β.

Analyse : $C_{26}H_{41}O_2N$ (399,60)

Calc. %	C	78,14	H	10,34	O	8,01	N	3,51
Tr.	C	77,39	H	10,27	O	8,53	N	3,73

Céto-15 8β H - 14ξ H (5β) cholane 278.

100 cc d'ammoniac gazeux sont condensés dans un ballon refroidi par un mélange acétone-carboglace. On ajoute environ 200 mg de fines paillettes de lithium ; une couleur bleue avec des irisations rouges apparaît. On distille 40 cc d'ammoniac sec, qu'on condense dans le ballon tricol destiné à la réduction, puis on ajoute environ 150 mg de lithium martelé en fines paillettes.

66 mg de cétone éthylènique 271, dissous dans 8 cc d'éther sec sont alors ajoutés goutte à goutte sous agitation. Après 30 minutes la réaction est arrêtée par addition progressive de quelques grammes de chlorure d'ammonium. Le mélange prend une couleur blanche. On laisse alors évaporer l'ammoniac.

50 cc d'eau sont ajoutés et on extrait quatre fois à l'éther. Après lavage à l'eau salée on filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 56 mg (85 %) de cristaux blancs légèrement jaunes.

Pour caractérisation, on chromatographie sur plaque de silice fluorescente et on récupère 22 mg (33 %) de cristaux blancs.

F = 135 - 155°C (décomposition)

α_D^{21} = + 32° (Dioxanne)

Spectre I.R. : 1742 cm^{-1} (C=O 15).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,760s: Me-18 ; 0,955s : Me-19

Analyse : $C_{24}H_{40}O$ (344,56)

Calc. %	C	83,65	H	11,70	O	4,64
Tr.	C	83,41	H	11,84	O	4,50

Dicéto-12,15 6β -H 14ξ -H (5β) cholane 280

100 cc d'ammoniac gazeux sont condensés dans un ballon refroidi par un mélange acétone-carboglace. On ajoute environ 200 mg de fines paillettes de lithium ; une couleur bleue avec des irisations rouges apparaît. On distille 50 cc d'ammoniac sec qu'on condense dans le ballon tricol destiné à la réduction, puis on ajoute environ 150 mg de lithium martelé en fines paillettes.

50 mg de cétone éthylénique 269, dissous dans 8 cc d'éther sec sont alors ajoutés goutte à goutte sous agitation. Après 30 minutes, la réaction est arrêtée par addition progressive de quelques grammes de chlorure d'ammonium. Le mélange prend une couleur blanche. On laisse alors évaporer l'ammoniac.

50 cc d'eau sont ajoutés et on extrait quatre fois à l'éther. Après lavage à l'eau salée on filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 49 mg d'huile jaune qui donne des cristaux très fins mal formés.

Les spectres infra rouges montrent l'apparition de bandes alcools à 3620 cm^{-1} et 3640 cm^{-1}, et d'une bande carbonyle cyclopentanique à 1740 cm^{-1}. Il est vraisemblable que la cétone-12 a été réduite en un mélange d'alcools 12α et 12β.

Le produit brut 279 est alors dissous dans 10 cc d'acétone purifiée sur permanganate de potassium. On refroidit à 5-7°C sous agitation et ajoute 0,1 cc de réactif de JONES. Après 15 minutes d'agitation on ajoute 1 cc de méthanol, évapore à sec, reprend avec 25 cc d'eau salée.

On extrait à l'éther, lave à l'eau salée, filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 34 mg (33 %) de cristaux blancs.

F = 145 - 50° C

α_D^{21} = + 81° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 1710 cm^{-1} (C=O 12) ; 1745 cm^{-1} (C=O 15).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,940s : Me-19 ; 1,050s et 1,140s : (pics Me-18 des épimères 14α et 14β ?).

Analyse : $C_{24}H_{38}O_2$ (358,56).

Calc. %	C	80,39	H	10,68	O 8,92
Tr.	C	79,98	H	10,68	O 8,70

(58) cholène-14(15) oate-24 de méthyle 281.

15,7 g d'acide 232 ne sont que partiellement dissous à chaud dans 400 cc de méthanol. On rajoute 12 cc d'acide chlorhydrique concentré, chauffe une heure sur le bain-marie puis laisse une nuit à 40°C. On évapore à sec sous vide, reprend au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. On filtre sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On récupère 15,5 g d'huile brune.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent : éluant Pentane-éther 5-1

Produit principal ∿ 70 % Rf = 0,8

produit secondaire ∿30 % Rf = 0,75

La séparation de ces produits impossible sur plaques d'alumine au MORIN ou sur silice 0,02-0,05 mm, s'effectue par contre, extrêmement facilement sur colonne de silice au nitrate d'argent (éluant éther de pétrole-éther 10-1), ou sur colonne d'alumine à 20 % de nitrate d'argent.

On récupère ainsi sur 9,5 g de mélange :

6,1 g de produit majoritaire

0,6 g de mélange

2,5 g de produit secondaire.

Soit un rendement, en produit secondaire voisin de 26 %.

Pour analyse on recristallise trois fois dans le méthanol et sèche 24 heures à 45°C sous vide.

Produit majoritaire :(58) cholène-8(14) oate-24 de méthyle, caractérisé plus haut. 233.

Produit secondaire : La séparation par chromatographie n'est possible que sur support imprégné de nitrate d'argent ce qui permet de supposer qu'il s'agit d'un isomère de double liaison. 281

Chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent. Eluant Pentane éther 5-1 (Rf = 0,75)

F = 78-9°C

α_D^{21} = + 25,5° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 3040 cm^{-1} : (=CH-15).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,925s : CH_3-18 ; 0,970s : CH_3 -19 ; 3,72s : COOMe ; 5,2m : H-15.

Analyse : $C_{25}H_{40}O_2$ (372,57).

Calc. %	C	80,59	H	10,82	O 8,59
Tr.	C	79,84	H	10,79	O 8,41

Hydroxy-3α (5β) Cholène-8 (14) oate- 24 de méthyle 235

250 mg d'Acétoxy-3α (5β) Cholène-8 (14) oate-24 de méthyle 236 sont laissés à température ordinaire durant 24 heures dans 10cc de méthanol à 1 % d' acide chlorhydrique.

La réaction est suivie sur plaques SiO_2- $AgNO_3$ (éluant: pentane-éther 1/1, R_f du produit d'arrivée = 0,4; R_f du produit de départ = 0,9).

On verse dans 200 cc d'eau, neutralise par addition de $NaHCO_3$, extrait 3 fois à l'éther, lave 2 fois à l'eau salée, filtre sur Na_2SO_4 et évapore.

On obtient 230 mg d'huile jaune pure sur chromatoplaque. [cf p163]

Spectre I.R. : 3640 cm^{-1} (OH-3)
1735 cm^{-1} (ester).

Hydroxy-3α (5β) Cholène-14 (15) oate-24 de méthyle 282

200 mg de 236 sont mis à reflux dans 10 cc de méthanol à 5% d'HCl. La réaction est suivie sur plaque SiO_2- $AgNO_3$ (éluant: pentane-éther 1/1; R_f du produit d'arrivée = 0,35 et 0,4, R_f du produit de départ = 0,9). Après 5 heures de réaction, l'équilibre est atteint et le produit de départ a disparu au profit d'un mélange de deux produits,celui de R_f = 0,35 étant minoritaire.

On verse la solution dans 200 cc e'eau, neutralise avec $NaHCO_3$, extrait 3fois à l'éther, lave 2 fois à l'eau salée, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On obtient 200mg d'huile jaune qui sont séparés par deux chromatographies succesives sur plaques préparatives de silice au nitrate d'argent. On récupère ainsi 43 mg (20%) de produit cristallisé.

F = 125- 127°C

α_D^{25} = + 20° ± 5 (c = 2 % Dioxanne)

Spectre I.R. : 3640 cm^{-1} (OH-3); 3025 cm^{-1} (= CH);
1735 cm^{-1} (ester).

Spectre R.M.N. : (δ) : 0,880 s : Me-18; 0,925 s : Me-19;
3,66 s:COOMe ; 5,1 m:H-15.

Le produit majoritaire est identique à 235 caractérisé p.163 .

Hydroboration de 281

1 g de Δ14(15) stéroïde 281, dissous dans 13 cc de tétrahydrofuranne sec, sont agités magnétiquement, et maintenus à 20°C. Cette solution est traversée pendant 1 heure 15 minutes par un courant de diborane gazeux produit de la manière suivante :

6 cc d'éthérate de trifluorure de bore dans 7 cc de diglyme sec sont ajoutés goutte à goutte en 1 heure à une suspension de 1 g de borohydrure de sodium dans 13 cc de diglyme sec. Un courant d'azote transporte le diborane du générateur au réacteur. On chauffe ensuite le générateur à 70-80°C pour que le diborane soit éliminé, refroidi et déconnecte le générateur. L'excès de diborane dans le réacteur est détruit par addition progressive de 4 cc d'eau et le borane est hydrolysé par addition de 0,5 cc d'acide chlorhydrique concentré.

On rajoute 100 cc d'eau, extrait quatre fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, puis sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec sous vide on récupère 0,8 g de solide blanc.

Traité par un mélange acétate d'éthyle-acétone, ou par le benzène, le produit a quelques velléités de cristallisation, insuffisantes pour obtenir un échantillon analytique.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent : éluant Pentane-éther 1-2 : Rf =0,2

Spectre I.R. :[CCl_4]

: apparition bande OH à 3640, disparition bande COOMe.

Il semble que la fonction ester ait été réduite en alcool, malgré les conditions douces de la réaction d'hydroboration effectuée.

Un essai d'oxydation au Carbonate d'argent avec 25 équivalents de réactif n'a pas fournit l'aldéhyde.

Le Rf du produit obtenu est inférieur à celui du(5β) cholène-14(15) ol-24 obtenu plus loin, ce qui semble en faveur de la structure diol-15α -24 qui n'a pas été prouvée.

(5β) cholène-14(15) ol-24 284

0,47 g de 281 dissous dans 50 cc d'éther sec sont ajoutés à une suspension de 4 g d'hydrure dallithium aluminium dans 125 cc d'éther sec agités magnétiquement. Après 24 heures on verse le mélange avec précaution dans 500 cc d'eau glacée à 10 % d'acide sulfurique. On extrait 5 fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, et filtre sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 0,46g (93 %) d'huile qui cristallise.

F ∿ 85°C

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent - éluant : Pentane-éther 1-1 Rf = 0,7.

α_D = + 23° (Dioxanne)

Spectre I.R. : 3045 cm^{-1} H ; 3640 cm^{-1} (OH)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,800s : Me-18 ; 0,925s : Me-19 ; 3,65t : CH_2OH ; 5,15m : H-15 .

(5β) cholène-14(15) al-24 285.

220 mg d'alcool 284 dissous à chaud dans 50 cc de benzène sec sont oxydés par 10 g de carbonate d'argent adsorbé sur célite préalablement séché au reflux du benzène dans un DEAN-STARK. Après 17 heures, on filtre sur 5 cm de célite, lave au benzène et évapore à sec sous vide avec précaution. On obtient 210 mg d'aldéhyde qui cristallise en étoile.

Chromatoplaques silice-nitrate d'argent-éluant;Pentane-éther 3-1. Rf = 0,7

F = 115-120°C

α_D = + 25° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 3050cm^{-1} (H-15) : 2720 cm^{-1} (CH O) ; 1730 cm^{-1} (CHO).

(5β) cholène-14(15) 286.

160 mg d'aldéhyde brut 285, 40 cc de diéthylène-glycol et 4 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont chauffés six heures à reflux sous azote. On ôte alors le réfrigérant, rajoute 2 g de potasse en pastilles, chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 210° C et remet six heures à reflux.

On laisse refroidir, rajoute 150 cc d'eau, extrait cinq fois au pentane lave deux fois à l'eau salée, filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 130 mg (85 %) d'huile incolore qu'on purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant pentane Rf = 0,8).

L'huile obtenue cristallise à sec, mais n'a pas pu être recristallisée dans un solvant.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent éluant Pentane Rf = 0,3.

α_D^{25} = + 25,5° (Dioxanne). (C = 2 /

Spectre I.R. : 3050 cm^{-1} (H-15).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,900 s : Me-18 ; 0,925s : Me-19 ; 5,1m : H-15.

D.C. (cf. Chap. 1).

λnm. (Δε) 198(+ 5,4) 222(-1,8).

Analyse : $C_{24}H_{40}$ (328,56).

Calc. %	C	87,73	H	12,27
Tr.	C	87,49	H	12,20

Hydroboration de 286 - 287.

130 mg de cholène-14(15) 284 dissous dans 25 cc de tétrahydrofuranne sec sont traités à 20° C par le diborane dégagé par addition lente de 9 cc d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans 10 cc de diglyme sec à une suspension de 1,5 g de borohydrure de sodium dans 20cc de diglyme sec.

Après une nuit de réaction, on hydrolyse par addition, avec précaution, de 5 cc d'eau, goutte à goutte, puis 1 cc d'acide chlorhydrique concentré. Après deux heures d'agitation on rajoute 100 cc d'eau, extrait quatre fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate et à l'eau salée. On filtre sur sulfate de sodium, évapore à sec sous vide et récupère 127 mg d'huile incolore.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent, éluant Pentane : (inférieur au produit de départ). Rf = 0,1.
Pentane-éther 1-1 Rf = 0,8.

Spectre I.R. : différent du produit de départ (plus d'H-15 à 3030 cm^{-1}) mais très peu d'alcool.

La structure de ce produit n'a pas été établie.

Méthyl-14α céto-15 (5β) cholène-7(8) 300.

1,7 g de potassium décapé, lavé au xylène et essoré rapidement sur papier sont dissous progressivement sous courant d'azote dans 30 cc de t-butanol sec fraichement distillé sur sodium, agité magnétiquement et légèrement chauffé.

106 mg de cétone éthylènique 271, dissous dans 6 ml d'iodure de méthyle, sont ajouté rapidement à la solution de t-butylate. Un léger échauffement se produit accompagné de la formation d'un précipité blanc jaune. On laisse agiter la nuit à 30° C.

Le mélange neutre est alors versé dans 150 cc d'eau puis extrait cinq fois à l'éther. Après lavage à l'eau, filtration sur sulfate de sodium et évaporation on obtient 73 mg d'huile jaune clair. La chromatographie sur plaque montre la présence d'une tache majoritaire de Rf légèrement supérieur au produit de départ dont il subsiste une trace.

Le produit brut est purifié par une chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN qui fournit 57 mg (51 %) de produit pur.

F = 95- 100°C(cristaux → aiguilles) puis fusion des aiguilles à 103-105°C).

α_D^{21} = + 80° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 3040 cm^{-1} (H-7) ; 1740 cm^{-2} (C=O 15).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,785s : Me-19 ; 0,870s : Me-18 ;
1,210s : Me-14α ; 6,3m : H-7

Spectre de Masse : m/e = 356 (cf. chap. II).

Méthyl -14α Céto-15 (5β) cholène-7(8) oate-24 de méthyle 301.

La solution de t-butylate de potassium est préparée par addition de 2,5 g de potassium, lavé au xylène et essoré, à 30cc de t-butanol sec fraichement distillé sur sodium et légèrement réchauffé, sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité énergiquement.

300 mg de cétone-15 éthylènique 267 dissous dans 10 cc d'iodure de méthyle sont ajoutés rapidement et il se produit un précipité blanc jaune accompagné d'un échauffement sensible.

Après douze heures d'agitation à reflux le mélange devenu neutre est versé dans 300 cc d'eau et extrait quatre fois au chloroforme. Les phases organiques sont lavées trois fois à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. On obtient 300 mg d'huile jaune, très polaire sur plaque de silice-nitrate d'argent, qui est vraisemblablement l'acide-24 après saponification.

Le produit brut, dissous dans 20 cc de chlorure de méthylène est estérifié par un excès de solution éthérée de diazométhane. L'excès de réactif est détruit par addition d'acide acétique. Le mélange évaporé sous vide fournit un rendement quantitatif en produit brut.

Une chromatographie sur plaque de silice imprégnée de nitrate d'argent montre la présence de deux produits de Rf légèrement supérieurs à celui du produit de départ résiduel.

Les fractions sont séparées par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN et on obtient une fraction, qui après une seconde chromatographie dans les mêmes conditions cristallise difficilement.

On obtient 37 mg (12 %) de produit légèrement contaminé de produit de départ mais dont les spectres sont en accord avec la structure d'un produit méthylé en 14 .

Les autres fractions n'ont pas été caractérisées.

Spectre I.R. : 3050 cm^{-1} (H-7) ; 1730-40 cm^{-1} : COOMe et C=O 15

Spectre de R.M.N. (δ) : 0,875s : Me-18 ; 0,790s : Me-19 ; 1,170s : Me 14
6,35 m : H-7β.

Spectre de masse : correspond à un mélange : m/e = 400 (et m/e 415 et 43

Plaque silice-nitrate d'argent (éluant : Pentane-éther 3-1).
Rf : produit de départ = 0,4
produit méthylé = 0,5

Méthyl-14α céto-15 (5β) cholène-7(8) diméthylamide-24 303.

3 g de potassium décapé, lavé au xylène et essoré rapidement sur papier, sont dissous progressivement sous courant d'azote dans 50 cc de t-butanol sec fraichement distillé sur sodium, agité magnétiquement et légèrement chauffé.

300 mg de cétone éthylénique 260, dissous dans 12 cc d'iodure de méthyle sont ajoutés rapidement à la solution de t-butylate. Un léger échauffement se produit suivi du dépôt d'un précipité blanc-jaune. On laisse agiter la nuit.

Le mélange neutre est alors versé dans 200 cc d'eau et extrait au chloroforme. Après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du chloroforme, il reste 300 mg de produit brut. Une chromatographie sur plaque silice-nitrate d'argent montre que le mélange obtenu est constitué par une trace de produit de départ et un produit principal de Rf légèrement supérieur.

Le mélange est séparé sur une plaque d'alumine au MORIN, éluée à l'éther.

Fr 1 : 32 mg de produit de départ.

Fr 2 : 141 mg (45 %) de produit majoritaire.

Fr 3 : 70 mg de résidu.

La fraction 2 est recristallisée pour analyse dans l'éther et fournit des cristaux blancs.

F = 115 - 118°C

α_D^{21} = + 73° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (C=O 15) ; 1655 cm^{-1} (CON $(CH_3)_2$).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,780s : Me-19 ; 0,870s : Me-18 ; 1,170s ; Me-14α 2,975s et 3,000s : $CON(CH_3)_2$; 6,35 m : H-7.

Spectre de masse : m/e = 413

Méthyl-14α dicéto-12,15 (5β) cholène-7(8) 304.

1,5 g de potassium découpé, lavé au xylène et essoré rapidement sur papier, sont dissous progressivement sous courant d'azote dans 30cc de t-butanol sec fraîchement distillé sur sodium, agité magnétiquement et légèrement chauffé.

100 mg de cétone éthylénique 269, dissous dans 6 cc d'iodure de méthyle, sont ajoutés rapidement à la solution de t-butylate. Un léger échauffement se produit accompagné de la formation d'un précipité blanc jaune. On laisse agiter la nuit à 30° C.

Le mélange neutre est alors versé dans 150 cc d'eau, puis extrait cinq fois à l'éther. Après lavage à l'eau, filtration sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 110 mg de cristaux blancs jaunes. Par chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent on observe une tache majoritaire de Rf légèrement supérieur au produit de départ.

On sépare par chromatographie sur plaques d'alumine au MORIN et récupère 50 mg(45 %) de produit blanc qui cristallise en étoiles.

F : 150-60°C

α_D n + 182 ° (Dioxanne).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (C=O 15) ; 1715 cm^{-1} (CO-12).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,995s : Me-18 ; 1,050s : Me-18 ; 1,135s : Me-14α
5,45m : H-7

Spectre de masse : m/e = 370

Méthyl-14α céto-15 (5β) cholène-8(9) 314.

50 mg de stéroïde méthylé 300, sont dissous dans 5 cc de chloroforme distillé sec et refroidis à - 30° ± 5° C par un mélange méthanol-carboglace. Le mélange est traversé par un courant d'acide chlorhydrique gazeux séché par passage dans un barboteur à acide sulfurique. Au bout de deux heures aucun changement n'apparaît par chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent, alors qu'après deux heures à température ordinaire la solution s'assombrit et il apparait un produit de Rf inférieur au produit de départ.

Après séparation sur plaque préparative de silice-nitrate d'argent éluée par un mélange Pentane-éther 10-1, on obtient deux fractions :

fr 1 : Rf 5,6	29 mg de produit de départ
fr 2 : Rf 3,2	14 mg de produit inconnu.

Les spectres I.R., R.M.N. et de masse de la fr 2 n'ont pas permis de l'identifier précisément : il s'agit vraisemblablement d'un produit dégradé.

Méthyl-14 Céto-15 Benzoyloxy-3 Cholestène-7(8) 305

250mg de Benzoyloxy-3 Céto-15 Cholestène-8(14) 272 bis dissous dans 3cc. de CH3I sont ajoutés rapidement à une solution de 0,5g de potassium dans 20cc. de tertiobutanol sec.On laisse agiter une nuit à 30°C verse dans 200cc. d'eau,et extrait 3 fois au chloroforme,lave 3 fois à l'eau,sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide.

Le produit brut est un mélange de deux produits ,en proportions équivalentes dont le plus polaire présente une bande alcool en I.R.,la bande ester ayant disparu.Le produit brut est alors dissous dans 2cc. de chlorure de benzoyle et 2cc. de pyridine et est laissé une nuit à température ambiante.On évapore à sec sous vide.On redissout dans 100cc. de chloroforme,lave à l'eau acidulée puis à l'eau,filtre sur Na2SO4 et évapore à sec sous vide.

Le résidu est alors chromatographié sur plaque préparative de silice fluorescente(éluant:hexane-acétate d'éthyle 5-1; Rf=0,6).
On récupère ainsi 199mg(67%) de produit pur cristallisé,blanc.

F= 135-140°C (litt. F=142-4°C)

Spectre I.R. 1700cm^{-1} (benzoate),1740cm^{-1} (CO-15)

α_D= + 48 ± 5° (c=3/Dioxanne) (litt + 55°)

Spectre R.M.N.(δ) :0,800s Me 19 ;0,890s:Me 26 & 27
0,930s:Me 18 ;1,23s:Me 14α.;4,9m:H-3α ;
6,5m:H-7 ;7-8 :H-Ar

Céto-3 Hydroxy-12α (5β) Cholène-8 (14) oate-24 de méthyle 381

2 g d'Apocholate de méthyle 221 dissous à chaud dans 100 cc de benzène sec sont ajoutés à une suspension de 40 g de Carbonate d'Argent absorbé sur célite dans 250 cc de benzène seché azéotropiquement. On laisse à reflux 5 heures. Le réactif a noirci et la solution est jaune. On filtre sur célite, lave pusieurs fois au benzène et évapore sous vide. On obtient 1,8 g (90%) d'huile orangée qui cristallise spontanément à la longue mais qui n'a pas pu être recristallisée.

F : à 89-90°C formation de bâtonnets qui fondent à 100-105°C.

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH 12), très peu intense;
1735 cm^{-1} (ester); 1715 cm^{-1} (CO-3).

Spectre R.M.N. : (δ) : 0,920 s: Me 18 et 19; 3,66 s : COOMe;
4,05 m :H-12β .

Acétoxy-12α céto-3 (5ß) cholène-8(14) oate-24 de méthyle

1 g d'alcool, 381 , sont chauffés à reflux deux heures avec 10 cc d'anhydride acétique. On évapore sous vide à sec, redissout dans 50 cc de chlorure de méthylène, lave trois fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On traite au noir animal et évapore à sec sous vide. On obtient 1,075 g (97 %) d'huile jaune-orange qui n'a pu être cristallisée.

Chromatographie sur plaques de silice-nitrate d'argent éluant : Pentane-éther : 1-3, Rf = 0,50

$[\alpha]_D$ = + 74° ± 3° (c=2 / Dioxanne)

Spectre I.R. : 1735 cm^{-1} (esters) ; 1720 cm^{-1} (CO 3)

Analyse : $C_{27}H_{40}O_5$ (444,59).

Calc. % :	C	72,94	H	9,07	O 17,99
Tr.	C	72,80	H	8,99	O 17,85

Ethylène dioxy-3,3 acétoxy-12α (5ß) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 320.

0,975 g de cétone 381 sont dissous dans 50 cc de benzène sec. On ajoute 15 mg d'acide p-toluène sulfonique puis 0,5 cc d'éthylène-glycol distillé : on met à reflux 17 heures au DEAN-STARK. On évapore à sec, et récupère 1,085 g d'huile brune. On chromatographie sur une colonne de 30 g d'alumine neutre avec un mélange éluant Pentane-éther : 10-1. On obtient 546 mg (50 %) d'éthylène cétal pur sous forme d'huile incolore.

Chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent : éluant Pentane-éther : 1-3.
Rf = 0,55 (produit de départ Rf = 0,50).

Spectre I.R. : 1735cm^{-1} (esters). ; bande 1720 cm^{-1} disparue

Bromo-4 éthylène dioxy-3,3 acétoxy-12α (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle.

536 mg de dioxolanne 320 sont dissous dans 6 cc de tétrahydrofuranne sec. 414 mg de phényl triméthyl ammonium tribromure (P.T.T.) sont ajoutés progressivement en 15 minutes. On agite 15 minutes. La solution se décolore au début puis reste orangée et un précipité se dépose. On ajoute 100 cc de solution saturée de bicarbonate de sodium, rajoute 20 cc de tétrahydrofuranne, lave à l'eau, filtre sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On récupère 0,7 g de résine orangée amorphe.

Une chromatographie sur plaque de silice (éluant Pentane-éther : 1-1) montre qu'il s'agit d'un mélange contenant à côté du produit de départ un mélange complexe de produits plus polaires, qui n'ont pu être séparés et caractérisés.

Hydroxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oïque-24 321a

100 mg d'ester 264 dissous dans 10 cc de méthanol sont traités par 100 mg de potasse en pastilles à température ambiante sous atmosphère d'azote. La réaction est suivie sur plaques de silice-nitrate d'argent et est terminée après cinq heures. On rajoute une solution d'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à PH-1, puis extrait trois fois à la méthyl-isobutyl-cétone. On lave trois fois à l'eau, filtre sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On récupère 96 mg d'huile jaune qui n'a pu être recristallisée. On purifie alors par chromatographie sur plaque de silice fluorescente éluée avec un mélange éther-méthanol 9-1. Par élution à la méthyl isobutyl cétone on récupère 36 mg (40 %) d'huile incolore.

Après méthylation au diazométhane et traitement par le chloroformiate d'éthyle on récupère le produit de départ.

Ethoxy-carbonyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oïque-24 321b

250 mg d'ester 264 sont séchés par distillation azéotropique de benzène sec, évaporés à sec sous vide à température ambiante puis dissous dans 10 cc de diméthyl formamide sec. 470 mg d'iodure de lithium anhydre sont ajoutés rapidement et on laisse à reflux 10 heures. On laisse refroidir, verse dans 20 cc d'eau distillée, acidifie jusqu'à PH-2 par addition, goutte à goutte d'acide chlorhydrique dilué et extrait cinq fois à l'éther.

Après lavage avec une solution de bisulfite de sodium, à l'eau et filtration sur sulfate de sodium, on évapore à sec sous vide. On récupère environ 200 mg d'huile brunâtre qui n'a pu être recristallisée et dont les Rf sur chromatoplaque de silice-nitrate d'argent (éluant : éther méthanol 20-1) est égal à 0,3. Un autre sous produit (30 % environ) à pour Rf 0,4.

Spectre I.R.: la faible solubilité du produit ne permet pas d'obtenir de spectre interprétable

Hydroxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène 8(14) oate-24 de méthyle 322.

200 mg d'ester 264 dissous dans 10 cc de méthanol à 5 % d'acide chlorhydrique sont chauffés à reflux pendant deux heures.On évapore à sec, dilue avec 50 cc d'eau, extrait quatre fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation on récupère 100 mg d'huile jaune (54 %).

Chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent : Eluant: pentane-éther 1-5 Rf = 0,3.

Spectre I.R. 3640 cm^{-1} (OH-3α) ; 1740 cm^{-1} (ester) ;
1710 cm^{-1} (C=O 12 et 15) ; 1620 cm^{-1} (C=C conjugué).

Tétrahydropyrannyloxy-3α dicéto-12,15 (5β) cholène-8(14) oate-14 de méthyle 323.

100 mg d'alcool 322 dissous dans 2 cc de benzène sec, 1 cc de dihydropyranne sec et une pointe de spatule d'acide p-toluène sulfonique sont laissés à température ambiante. La réaction suivie par chromatographie sur plaques de silice-nitrate d'argent, montre l'apparition d'un mélange de produits (Rf = 0,1 à 0,6 avec pentane-éther 1-2 comme éluant)..

Après 60 heures le mélange évaporé à sec sous vide, extrait à l'éther lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, séché sur sulfate de sodium est évaporé à sec sous vide et fournit 115 mg d'huile jaune, mélange non caractérisé.

Chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$: éluant pentane-éther 1-2 ; quatre produits Rf : 0,2 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,6 ; en proportions équivalentes. (produit de départ Rf : 0,3).

Spectre I.R. du mélange : bandes à 3640 cm^{-1} ; 1740 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1}
1715 cm^{-1} ; 1630 cm^{-1}.

Ethoxy-carbonyloxy-3α ethoxy-15 céto-12 (5β) choladiène-7,14 oate-24 de méthyle 324.

250 mg de cétone éthylénique 264, dissous dans 1 cc de dioxanne anhydre, exempt de peroxydes, et 0,2 cc d'orthoformiate d'éthyl fraichement distillé sont traités par 0,15 cc d'une solution formée de 4,88 g d'acide p-toluène sulfonique monohydrate, 54 cc de dioxanne sec et 11 cc d'éthanol absolu.

On agite de temps en temps et suit la réaction sur plaques.

Après 30 minutes apparaît un produit de Rf supérieur, et la réaction s'achève après 48 heures et fournit un mélange du produit majoritaire avec des sous-produits de Rf très voisins.

On verse dans 100 cc de solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait quatre fois à l'éther, lave à l'eau et filtre sur sulfate de sodium. On évapore sous vide avec précaution et récupère 261 mg d'huile orangée.

Chromatographie sur plaque silice pure : éluant pentane-éther 1-1.

Produit de départ	Rf = 0,2
Produit d'arrivée :	
1° produit ∿ 10 %	Rf = 0,8
2° produit ∿ 60 %	Rf = 0,6
3° produit ∿ 20 %	Rf = 0,55
4° produit ∿ 10 %	Rf = 0,2 (départ).

Les divers essais de purification par chromatographie sur plaques de silice ou d'alumine ont échoué., le produit se dégradant au cours de ces essais.

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (esters) ; 1720 cm^{-1} (CO-12)
1660 cm^{-1} (éther d'énol conjugué); 1635 cm^{-1} (C=C conj.)

Par chauffage à reflux une heure avec une solution d'HCl à 3% dans le méthanol, 324 disparait sur chromatoplaque de silice au profit d'un produit majoritaire plus polaire de Rf identique à celui de 322 (cf. p.208)

Aminolyse de 325.

1°/ Traitement par la diméthylamine à pression ordinaire :

300 mg d'ester 264, dissous dans 20 cc de solution benzènique de diméthylamine à 30 %, et 50 mg de chlorure d'ammonium sont mis à reflux au DEAN-STARK pendant quatre heures. Après évaporation sous vide, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient quantitativement le produit de départ.

2°/ Traitement par la diméthylamine sous pression.

300 mg d'ester, 264 dissous dans 25 cc de solution benzènique de diméthylamine à 30 % et 50 mg de chlorure d'ammonium sont distillés au DEAN-STARK pendant deux heures et concentrés jusqu'à un volume de 12 cc. On transvase dans une bombe en inox de 12,5 cc de capacité, rajoute 20 mg de chlorure d'ammonium et chauffe 24 heures sous pression dans un bain-marie réglé à 90°C. On laisse trois jours à température ordinaire, verse dans 100 cc d'acide chlorhydrique à 10 %, extrait trois fois à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation on récupère le produit de départ.

3°/ Traitement par la benzylamine à pression ordinaire.

510 mg de 264, 50 mg de chlorure d'ammonium et 5 cc de benzylamine sont mis à reflux quatre heures. On laisse une nuit à température ordinaire, ajoute 100 cc d'eau acidifiée à l'acide chlorhydrique dilué, extrait trois fois à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium on récupère 250 mg d'huile brune, qui contient essentiellement du produit de départ. Par extraction à l'acétate d'éthyle on récupère 430 mg d'un mélange de produits dont le spectre infra-rouge montre l'absence de bande amide.

Monosemi-carbazone-12 de 326.

100 mg de cétone 264 dissous à chaud dans 5 cc de méthanol sont traités à température ordinaire par 1 cc de solution M/10 d'acétate de semi-carbazide dans le méthanol. Après 48 heures on obtient un précipité blanc qu'on filtre et lave au méthanol. On tire à sec sous vide. Cristaux blancs :

F = 272-276°C.

Tetrahydroxy-3α, 12ξ, 15ξ, 24 (5β) cholène-8(14) 329.

100 mg d'ester 264, dissous dans 25 cc de tétrahydrofuranne sec, sont ajoutés progressivement à une suspension de 2 g d'hydrure de lithium aluminium dans 25 cc de tetrahydrofuranne sec, sous atmosphère d'azote et agitation magnétique. Après 48 heures à température ordinaire on ajoute avec précaution 6 cc d'eau puis verse dans 100 cc d'eau glacée à 20 % d'acide sulfurique. On extrait quatre fois au tetrahydrofuranne, lave à l'eau, filtre sur papier et évapore. On récupère 80 mg . Par extraction à la méthyl-iso-butyl-cétone on récupère 30 mg supplémentaires Produit cristallisé.

F~ 120-50°C

Chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent :

Eluant éther : Rf = 0,1

Eluant éther-méthanol 9-1 : Rf = 0,8.

Spectre I.R. : insoluble.

Oxydation au carbonate d'argent :

Le produit brut, redissous dans l'acétone, est ajouté à 30 équivalents de réactif carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 50 cc de benzène. L'oxydation ne se produit pas. Après filtration sur célite, on obtient une solution colloïdale dont la chromatographie sur plaque de silice-nitrate d'argent, montre qu'il s'agit du produit de départ.

Diacétoxy-3α , 12α hydroxy 15β (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle 336.

Dans un erlen rodé de 100 ml, muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, on place 1,007 g de cétone éthylènique 263, 1,001 g de $NaBH_4$ et 1,624 g de BO_3H_2. On ajoute 15 ml de dioxanne et 10 ml de THF. et agite six heures à température ordinaire. On verse dans l'eau, extrait à CH_2Cl_2 ; la solution de CH_2Cl_2 est lavée à NaCl saturé, filtrée sur SO_4Na_2 et distillée. On recristallise dans Me_2CO/H_2O, filtre et sèche à 100°C sous vide pendant 10 minutes. On obtient 832 mg (83 %) F = 183-186°.

L'échantillon analytique est recristallisé dans Me_2CO/H_2O. aiguilles prismatiques blanches, dont la surface change d'aspect vers 180°.

F = 184-185,5°C.

α_{589} = + 55° ; α_{578} = +58° ; α_{546} = +65° ; α_{436} = + 108° ;

α_{365} = + 159° (dioxanne).

Analyse : $C_{29}H_{44}O_7$ (504,64).

Calc. %	C	69,02	H	8,79	O 22,19
Tr.	C	68,66	H	9,04	O 21,85

Réaction de SIMMONS SMITH sur 227.

1°/ Préparation du couple Zn-Cu

1 g de $Cu(OAc)_2$, H_2O sont dissous dans 25 cc d'AcOH glacial à reflux sous agitation magnétique. Quand la solution est limpide, de couleur bleue clair, 17,5 g de Zn en poudre sont ajoutés en quelques minutes. Après 45 minutes, la couleur bleue a disparu . On laisse agiter 1 minute, décante rapidement, verse à l'évier la solution d'AcOH. On rajoute 25 cc d'AcOH, agite énergiquement 1 minute, décante 1 minute et verse la solution d'AcOH à l'évier. On lave ensuite trois fois avec 50 cc d'éther absolu, et rajoute 100 cc d'éther absolu. On obtient ainsi environ 15 g de couple Zn-Cu, poudre gris rougeâtre.

2°/ Réaction de SIMMONS-SMITH.

A la suspension éthérée du couple Zn-Cu précédente ; on ajoute assez rapidement 45 g de CH_2I_2 puis goutte à goutte une solution de 4 g de 227 dans 30 cc d'éther sec en 1 h 30 environ. On distille environ 90 cc d'éthe en 15 minutes environ et verse ensuite la suspension dans un tube à hydrog nation de 250 cc. On rajoute 60 cc d'éther sec, scelle le tube et laisse a bain marie une nuit à 95°C. On extrait en versant dans 300 cc d'une soluti saturée de $NaHCO_3$, filtre, lave à l'éther. On lave la phase organique deux fois à l'eau salée, filtre sur Na_2SO_4 et évapore. On obtient 3,6 g d'huile jaune identique au produit de départ.

Réaction de SIMMONS-SMITH sur 336.

La réaction effectuée dans les mêmes conditions que sur 227 sur le Δ8(14) hydroxy-15 stéroïde 336, mais sur 150 mg de produit seulement a fourni le produit de départ.

Dans ce cas le fait d'utiliser des quantités réduites de réactifs, gêne peut-être la réaction.

Méthoxy-3 androstadiène-3,5 348.

1,3 g de cétone éthylènique 345 sont mis à reflux 24 heures avec un mélange de 6,5 cc de DMF sec, 6,5 cc de diméthoxy-2,2 propane, 52 mg de pTsOH, 0,26 cc de MeOH absolu.

On évapore à sec sous vide au bain-marie, rajoute 40 cc d'eau distillée et 0,5 g de $NaHCO_3$. On extrait quatre fois à l'éther, lave deux fois à l'eau distillée, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec sous vide à température ordinaire.

On obtient 1,3 g de cristaux brun-orangé qui sont chromatographiés sur trois plaques d'alumine au MORIN : éluant:Pentane-éther 10-1 Rf = 0,8. On récupère 0,8 g de cristaux jaune clair (58 %) qu'on recristallise deux fois dans l'acétone sans parvenir à éliminer totalement la couleur.

F = 104-6°C

Spectre I.R. : bandes 1655 cm^{-1} (éther d'énol) ; 1630 cm^{-1} (C=C conjugué).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,740s : Me-18 ; 0,930s : Me-19 ; 3,58s : OMe-3 ; 5,15s : H-4 ; 5,25m : H-6.

Réaction de l'iodure de méthylène-diéthyl zinc sur l'éther d'énol 348→351

650 mg d'éther d'énol 348 sont dissous dans 5 cc de benzène déthiofèné. On rajoute à la seringue, 6 cc d'une solution éthérée de Et_2Zn (2,5 M/l) ; 0,55 cc de CH_2I_2 sont alors ajoutés, goutte à goutte à la seringue en 5 minutes. On maintient la température à 40-45°C. On verse progressivement le mélange réactionnel dans une solution de 1 cc d'HCl concentré dans 20 cc d'eau, et agite 5 minutes (PH-4). On décante la phase organique, extrait 5 fois à l'éther évapore sous vide, reprend à l'éther, lave au bisulfite, lave trois fois à l'eau salée et filtre sur Na_2SO_4 et évapore à sec sous vide à température ordinaire. On récupère 654 mg de produit brut qui est chromatographié sur plaque de SiO_2-$AgNO_3$ (éluant Pentane-éther 20-1 Rf : 0,3).

On obtient, après deux chromatographies successives, environ 280 mg d'un produit de même Rf que le produit de départ, mais débarassé de sous-produits supérieurs et inférieurs de Rf presque identiques. Par chromatographie sur alumine au MORIN (éluant Pentane-éther 10-1 Rf = 0,7) on récupère 100 mg d'huile incolore.

Chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$
Eluant pentane-éther 10-1 Rf = 0,6 1seule tache.
Spectre I.R. : 3060 cm^{-1} cyclopropane.

Spectre R.M.N. 0,2 à 0,3 massif complexe : cyclopropane.

3,300 s : OMe-3 — 0,660s : Me-18 ; 0,890s : Me-19 } Bicyclopropyl stéroïde.

3,305s : OMe-3 — 0,730 s : Me-18 ; 1,010s : Me-19 } monocyclopropyl Δ5(6) stéroïde)

et 5,48 m : H = 6.

Mélange environ 55 % bicyclopropyl
45 % monocyclopropyl - Δ5(6) stéroïde

d'après l'intensité des pics

Hydrolyse acide de $\overset{351}{=\!=\!=} \rightarrow \overset{354}{=\!=\!=}$

80 mg de mélange $\overset{351}{=\!=\!=}$ sont dissous dans 10 cc de MeOH à 5 % d'HCl concentré et 2 cc de Dioxanne.

La réaction est suivie sur chromatoplaques de SiO_2-$AgNO_3$ (éluant pentane-éther 10-1 produit de départ Rf = 0,6 ; produit d'arrivée Rf =0,2). La réaction est finie après 48 heures à 30°C. On évapore à sec sous vide à 50°C, reprend à l'éther, lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau salée, filtre sur Na_2SO_4 et évapore à sec.

On obtient 70 mg d'huile jaune, purifiée par chromatographie sur alumine au MORIN (éluant : pentane-éther 10-1 Rf = 0,3). On récupère environ 35 mg d'huile jaune clair.

Spectre I.R. :3060 cm^{-1} (restes cyclopropane) ; 1720 cm^{-1} (C=O-3).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,15-0,45 m : cyclopropanes ; 0,725s : Me-18, 1,000s : Me-19 ; 1,16-1,27 d : CH_3-4 (J = 7cps).

Ces pics correspondentau produit majoritaire et leur position montre qu'il s'agit du produit ayant un groupe cyclopropyl-5,6. Le produit majoritaire insaturé en position-5,6 peut être identifié par la présence d'un pic H-éthylènique à 5,2 ppm, mais les pics Me-18 et 19 ne peuvent être clairement identifiés.

Méthoxy-3 androstadiène-3,5 triterbutoxy-17β 349.

2 g de cétone éthylénique 346, 10 cc de diméthylformamide sec, 10 cc de diméthoxy-2,2 propane, 50 mg d'acide p-toluène sulfonique, 0,4 cc de méthanol absolu, sont chauffés 8 heures à reflux. On évapore à sec sous vide, reprend à l'éther, lave à l'eau, filtre sur 10 cm d'alumine neutre. Après évaporation on récupère 1,77 g d'huile jaune qui après recristallisation dans l'acétone fournit 1,2 g (58 %) de cristaux blancs.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent - éluant pentane-éther 5-1
Rf = 0,9 (produit de départ Rf = 0,2).

F = 106-8°C

Spectre I.R. : 3020 et 3040 cm^{-1} (H éthylènique) ; 1630 et 1655 cm^{-1} (éther d'énol)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,762s : Me-18 ; 0,980s : Me-19 ; 1,135s : t-but
3,54s : OMe-3 ; 5,08s : H-4 ; 5,2m : H-6.

Action de l'iodure de méthylène-diéthyl zinc sur 349-352

0,88 g d'éther d'énol 349, séchés par distillation azéotropique de 100 cc de benzène, sont dissous dans 5 cc de benzène sec. On ajoute sous azote 6 cc d'une solution 2,5 M de diéthyl zinc dans l'éther, puis on introduit goutte à goutte à la seringue 1,6 g d'iodure de méthylène. On chauffe à 60°C et laisse agiter à cette température pendant 24 heures. On ajoute alors 30 cc d'eau à 1 % d'acide chlorhydrique, et agite 10 minutes. Un précipité jaunâtre se forme qu'on dissout par addition d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à PH 5.

On extrait quatre fois à l'éther, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 0,865 g d'huile incolore.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent pentane-éther 10-1.
Rf = 0,65 produit d'arrivée principal 80 %
Rf = 0,8 produit secondaire
Produit de départ Rf = 0,70).

Spectre I.R. : montre la disparition des bandes éther d'énol.

Quatre séparations sur plaques d'alumine au MORIN (éluant pentane) fournissent environ 180 mg de produit pur.

Spectre I.R : 3060 cm^{+1} (cyclopropane).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,15-0,55 m : cyclopropane
0,660s : Me-18 ; 0,860s : Me-19 } bicyclopropyl stéroïde
3,280s : OMe-3 }
0,730s : Me-18 ; 0,900s : Me-19 } Cyclopropyl-3,4 Δ5(6) stéroïde.
3,280s : OMe-3 ; 5,4 m : H-6 }

Mélange : environ 50 % bicyclopropyl stéroïde
50 % cyclopropyl-3,4 Δ5(6) stéroïde

d'après l'intensité des pics.

Hydrolyse acide de 352 → 355

130 mg de 352 dissous dans 5 cc de méthanol, 5 cc de dioxanne et 5 cc d'acide chlorhydrique concentré, sont agités 72 heures à température ordinaire. On neutralise par addition de bicarbonate de sodium, évapore à sec sous vide, reprend à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 84 mg d'huile légèrement jaune.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent. Eluant pentane-éther 1-3 Rf = 0,5 (produit de départ Rf = 1)

On purifie par chromatographie sur plaque de silice fluorescente éluée quatre fois avec un mélange pentane-éther 1-2. On récupère ainsi 28 mg de produit pur :

Spectre I.R : 3620 cm^{-1} (OH-17) ; 3080 cm^{-1} (cyclopropane) ;3015 cm^{-1} (H-éthylénique) ; 1715 cm^{-1} (C=O-3) 1675 cm^{-1} (C=C conjugué ou C=C) ; 1620 cm^{-1} (C=C conjugué).

Il s'agit donc de l'alcool 17β d'hydrolyse de l'éther terbutoxy-17β.

Spectre R.M.N. (δ) : 0,750s : Me-18 ; 1,000s : Me-19 - Me-4 difficile à localiser. Les déplacements de méthyle 18 et 19 ci-dessus sont en accord avec un produit ayant un cyclopropyle en 5,6, qui est majoritaire.

Le produit minoritaire (Δ5(6) stéroïdique ne peut être mis facilement en évidence : absence de proton à 5,1 ppm et méthyle-18,19 difficiles à reconnaître dans le massif.

Méthoxy-3 androstadiène-3,5 propionate-17 β.

5 g de propionate de testostérone 3α7, 25 cc de diméthyl formamide sec, 25 cc de diméthoxy-2,2 propane, 150 mg d'acide p-toluène sulfonique, 1cc de méthanol absolu sont chauffés cinq heures à reflux. Après une nuit à température ambiante on évapore sous vide, reprend dans le chlorure de méthylène et filtre sur 15 cm d'alumine neutre. Après évaporation on récupère 5 g de produit brut jaune. On recristallise dans l'acétone et récupère après séchage sous vide à 50° 3,2 g (30 %) d'aiguilles blanches.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent: Pentane-éther 2-1 Rf = 0,8 (propionate de testostérone Rf=0,2)

Spectre I.R. : 3020, 3060 cm^{-1} (CH éthylènique) 1740 cm^{-1} (ester) 1660 et 1630 cm^{-1} (éther d'énol).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,835s : Me-18 ; 0,970s : Me-19 ; 0,970 -1,150- 1,275t : $\underline{CH_3}\ CH_2\ CO$; 2,00-2,15, 2,27- 2,39q : $CH_3\ \underline{CH_2}\ CO$; 3,555s : OMe ; 4,6m : H-17α; 5,12s : H-4 ; 5,24m : H-6.

Réaction de l'iodure de méthylène-diéthylzinc sur l'éther d'énol 350→353→354

1 g d'éther d'énol 350 est dissous dans 100 cc de benzène sec qu'on distille jusqu'à un volume de 8 cc . 1,2 cm^3 d'une solution 2,5 M de diéthylzinc dans l'éther sont ajoutés sous atmosphère d'azote, puis on introduit goutte à goutte, à la seringue 1,2 g d'iodure de méthylène, en 10 minutes. On chauffe à 60°C. durant 18 heures. Le milieu réactionnel est devenu brun foncé. On ajoute alors 50cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique, agite quelques minutes et extrait quatre fois à l'éther. On lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. On obtient 1,4 g d'huile jaune.

Une chromatoplaque analytique silice-nitrate d'argent montre la présence de trois produits : éluant pentane éther 2-1.

Rf = 0,8 éther d'énol résiduel 5 %
Rf = 0,3 produit d'arrivée 15 %
Rf : 0,2 propionate de testostérone 80 %

On effectue la séparation sur plaque d'alumine au MORIN (éluant : chlorure de méthylène). Le produit attendu a un Rf = 0,6). On obtient 190 mg d'huile incolore.

Chromatoplaque silice nitrate d'argent - éluant pentane-éther 1-2.
Rf = 0,9 (propionate de testostérone Rf = 0,75).

Spectre I.R. : 3060 cm^{-1} (cyclopropane) ; 1735 cm^{-1} (ester) 1720 cm^{-1} (C=O)
La bande à 1720 cm^{-1} pourrait résulter de l'hydrolyse in situ lors de l'extraction du produit formé.

Spectre R.M.N. (δ) : 0,15 à 0,5 m : cyclopropane , 0,780 s : Me-18 ;
0,970s : Me-19 ; 0,97-1,13-1,27t : CH_3CH_2 CO et CH_3CH CO
2,00-2,15-2,25-8,37q : CH_2CO + CH-CO ; 4,4m : H-17α

Les déplacements des méthyles sont compatibles avec le produit hydrolysé in situ du bicyclopropyl stéroïde. 355

Le produit minoritaire ne peut-être reconnu dans le mélange par R.M.N. absence de proton H-6 résiduel.

Saponification de 356 → 355

169 mg du produit 356 sont dissous dans 10 cc de MeOH et on ajoute 0,23 g de potasse. Après 24 heures à température ordinaire on neutralise par un excès d'HCl à 5 % dans l'eau et extrait quatre fois, à l'éther. On lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$, à l'eau salée et filtre sur Na_2SO_4. On évapore et obtient 130 mg d'alcool 355.

Le produit obtenu a des caractéristiques identiques à celui résultant de l'hydrolyse acide du dérivé triterbutoxy-17 355.

Méthoxyméthylène cyclohexane 358

4,2g. de NaH(dispersion à 50% dans l'huile) sont lavés plusieurs fois avec du pentane sec par décantation,et séchés par un léger courant d'azote. On ajoute à la seringue 40cc. de DMSO très sec.On chauffe une heure à 60°-80° Le dégagement d'H2 s'arrête.On refroidit dans un bain de glace et ajoute 27,4g. de chlorure de triphénylméthoxy méthylène phosphonium:il apparait alors une couleur brun rouge.On rajoute alors 80cc. de DMSO et agite 15mn. à température ambiante.

On ajoute ensuite 8g. de cyclohexanone distillée et laisse agiter une heure.On distille ensuite sous vide(35mm.Hg) et récupère la première fraction de 12g.Le distillat est traité par 60cc. d'une solution saturée de K2CO3, extrait 3 fois au pentane,lave plusieurs fois avec la solution saturée de K2CO3.On filtre sur MgSO4 et évapore lentement à pression ordinaire. On récupère 7g.(70%) d'huile incolore d'odeur agréable.

Chromatoplaque SiO2-AgNO3;éluant:pentane éther 4/1,Rf=0,9
(cyclohexanone,Rf=0,5)

Spectre I;R.(film): 3040cm^{-1} (CHOMe); 1690cm^{-1} (éther d'énol);

Spectre R.M.N.( ) :1,5slarge:6Hsquelette ; 1,9-2,2m :4H squelette;
3,5s:OMe ; 5,7s:CHOMe ;

1°) Méthoxy-1 spiro (2,5) octane 359

A 3g de méthoxy-méthylène cyclohexane (1) (2,4 mmoles) dissous dans 25 cc d'éther absolu et 20 cc d'une solution 2,5 moles de diéthylzinc dans l'éther, sont ajoutés progressivement à la seringue, sous courant d'azote, 12g d'iodure de méthylène fraîchement distillé (42 mmoles). Le mélange réactionnel est agité magnétiquement 36 heures à température ambiante puis est refroidi et versé lentement dans 70 cc d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%, sous agitation. Après extraction avec 5 fois 50 cc d'éther, lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, au bisulfite de sodium puis à l'eau salée jusqu'à neutralité, séchage sur sulfate de sodium, traitement au noir animal et évaporation sous vide, il reste 3,3g (rendement quantitatif) d'huile incolore d'odeur agréable pure en C.P.V.

I.R. (λ_{max}^{film}) 3,27 (cyclopropane) 3,35; 3,42 ; 3,52 ; 6,90 ; 8,20 ; 8,80 ; 9,20; 10,50µ

R.M.N. 3,4 (singulet, OMe) 2,95 (quadruplet, CHOMe)

(δ $CDCl_3$ TMS) 1,54 (singulet CH_2 cyclohexane) ; 0,35 (multiplet, CH_2 cyclopropane)

Spectre de masse : m/e (intensité relative)

140 (4) , 108 (10) , 97 (16) , 79 (6) , 67 (10) , 59 (6) , 58 (6) , 54 (5) , 41 (9) , 31 (1) , 28 (6).

---

(1) Préparé selon : R. GREENWALD, M.CHAYKOSKY and E. J. COREY , J. Org. Chem., 28, 1128 (1963).

2°) Méthyl-1 cyclohexyl carboxaldéhyde (2) 360

210 mg de méthoxy-1 spiro [2,5] octane (1,5 mmoles), 19 cc. de méthanol absolu, 1cc d'eau distillée et 1 cc d'acide chlorhydrique concentré sont chauffés sous courant d'azote pendant 7 heures à 80°C sur le bain-marie.

Après refroidissement le mélange réactionnel est versé dans 50 cc d'eau distillée, extrait 3 fois à l'éther, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis deux fois à l'eau salée. La solution éthérée filtrée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à température ordinaire, fournit 84 mg (rendement = 44%), d'une huile odorante légèrement colorée en jaune (3).

I.R. (λ_{max}^{film}) 3,72 (CHO) 5,78 (C = O) , 6,90 , 7,94 , 9,02 , 9,30 , 11,20 , 12,20 , 13,50 µ.

R.M.N.($\delta_{TMS}^{CDCl_3}$) 1,0 (singulet, CH_3) , 1,40 (singulet large CH_2 cyclohexane) 9,44(singulet, CHO)

Dinitrophényl hydrazone : (4) F = 153-5° (rec. éthanol 3 fois)

Analyse : $C_{14} H_{18} O_4 N_4$ (306,32)

Calculé	:	C	54,89	H	5,92	O	20,89	N 18,29
Trouvé	:		54,81		5,96		20,48	18,61

---

(2) Les essais effectués selon le procédé décrit par D.SCHARF n'ont jamais donné de rendement supérieur à 60%.

(3) Le produit brut d'acidolyse après réduction à $LiAlH_4$ dans l'éther et acétylation à température ordinaire par l'anhydride acétique en solution dans la pyridine a été analysé par CPV. Il est en fait constitué de 80% de méthyl-1 cyclohexyl méthyl acétate, et 20% de cyclohexyl acétate caractérisé par comparaison avec un échantillon authentique préparé par une autre voie. L'acidolyse semble donc produire 80% de méthylaldéhyde 360 attendu et 20% d'éthylaldéhyde 361 résultant de la rupture de la liaison la plus substituée du cyclopropane.

(4) PARKER and RAPHAEL, J. Chem. Soc., 1723 (1955)

Céto-3 dihydroxy-7α , 12α (5β) cholane oate-24 de méthyle 368.

4,22 g (10 m moles) de cholate de méthyle 367, purifiés au préalable par chromatographie sur colonne de silice sont séchés une nuit sous vide à 95°C et placés dans la cartouche d'un SOXHLET. Le réactif carbonate d'argent adsorbé sur célite, 57 g (soit 100 m moles) en suspension dans 400 cc de benzène sec est séché 30 minutes par distillation azéotropique de benzène.

On place la cartouche du SOXHLET au dessus de la suspension de carbonate d'argent dans le benzène et chauffe à reflux 65 heures. L'oxydation suivie sur chromatoplaque de silice-nitrate d'argent, est alors terminée et la suspension a une couleur noire alors que la solution est légèrement jaune.

On filtre sur 5 cm de célite, lave huit fois avec 50 cc de benzène et évapore le benzène à sec sous vide. On récupère 4,1g(97 %) d'huile jaune qui cristallise.

On recristallise dans l'acétate d'éthyle et obtient successivement par traitement des eaux-mères :

3 g de cristaux blancs F = 175-6°C (71 %)
0,7 g de cristaux blanc jaunes (16,5 %)
0,1 g de cristaux jaunes (2,4 %)
0,3 g d'huile jaune.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent ; éluant éther-méthanol 20-1 Rf=0,5

F = 175-6° C (litt. F : 171-3).

α_D^{21} = + 38° (Chf : C =0,14) (litt : + 36 ± 0,5 (MeOH C=1 - 2,5).]

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 1715 cm^{-1} (C=O 3)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,720s : Me-18 ; 1,000s : Me-19 ; 3,62s : COOMe ;
3,97m : H-7β et 12β .
1,9 m : (OH-7α et 12α) disparait par échange avec D_2O.

Analyse : $C_{25}H_{40}O_5$ (420,57)

Calc. %	C	71,39	H	9,99	O 19,02
Tr.	C	71,28	H	9,67	O 19,22

Dihydroxy-7α , 12α (5β) cholane oate-24 de méthyle 369

0,5 g de céto-alcool 368, 100 cc de diéthylène glycol, 8 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 %, et 5,6 g de potasse en pastilles sont chauffés cinq heures à reflux. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 190° C. On remet 7 heures à reflux.

On laisse refroidir, ajoute 150 cc d'eau et 7 cc d'acide chlorhydrique concentré. On extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau salée. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 0,4 g (80 %) d'une poudre blanche.

Le produit brut (400 mg) dissous dans 50 cc de méthanol est traité par un excès de solution éthérée de diazométhane. Après destruction de l'excès de réactif par addition goutte à goutte d'acide acétique on évapore à sec sous vide, reprend à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium. Après évaporation on récupère 320 mg (77 %) de cristaux blancs qu'on purifie pour analyse par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant chlorure de méthylène Ff 0,3).

On recristallise dans l'acétate d'éthyle et évapore une journée sous vide à 70°C.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent : éluant Pentane-éther 1-3

Rf = 0,55.

F = 154-6°C

α_D^{21} = + 28°,3 (C =0,5 Chf).

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,700s : Me-18 ; 0,900s : Me-19 ; 0,900-1,040d : Me-21
3,66s : COOMe ; 3,95m : H-7β et 12β ; 1,9m (OH-7α et 12α) disparait par échange avec D_2O.

Analyse : $C_{25}H_{42}O_4$ (406,6).

Calc. %	C	73,85	H	10,41	O 15,74
Tr.	C	73,77	H	10,44	O 15,52

Céto-3 hydroxy-6α (5β) cholane oate-24 de méthyle 372

1,0 g d'hyodesoxy cholate de méthyle 371, dissous à chaud dans 50 cc de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 20 g de réactif Carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 250 cc de benzène sec et préalablement séché par 15 minutes de distillation azéotropique au DEAN-STARK. On laisse à reflux six heures. Le réactif a noirci et la solution est légèrement jaune. On filtre sur 5 cm de célite, lave six fois avec 50 cc de benzène et évapore à sec sous vide. On obtient 1,0 g (100 %) d'huile jaune.

On purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant chloroforme-méthanol 10-1 Rf = 0,6) et récupère 0,9 g (90 %) d'huile incolore, qui n'a pu être recristallisée.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent - éluant éther-méthanol 20-1
Rf = 0,65.

F = 199-201 °C

α_D^{21} = + 14° (MeOH)

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 1720 cm^{-1} (C=O-3)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,960s : Me-18 ; 1,000 : Me-19 ; 3,66s : COOMe ;
4,05m : H-6β .
1,9s : OH-6α disparait par échange avec D_2O).

Analyse : $C_{25}H_{40}O_4$ (404,6)

Calc. %	C	74,21	H	9,97	O 15,82
Tr.	C	74,13	H	9,89	

Hydroxy-6α(5β) cholane oate-24 de méthyle 373

530 mg de céto alcool 372, 50 cc de diéthylène glycol, 6 g de potasse en pastilles 8 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont chauffés à reflux sous atmosphère d'azote pendant six heures. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 205°C en prenant garde aux mousses qui se produisent et peuvent déborder.

On chauffe alors à reflux six heures.

On laisse refroidir; ajoute 300 cc d'eau puis 10 cc d'acide chlorhydrique concentré, extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium. On évapore à sec sous vide et récupère 390 mg (93 %) de cristaux blancs.

L'acide brut est dissous dans 100 cc d'éther et est estérifié par un excès de solution éthérée de diazométhane. L'excès de réactif est détruit par addition d'acide acétique goutte à goutte. On évapore à sec; reprend à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau salée. On filtre sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. On obtient 377 mg (98 %) d'huile jaune clair qui n'a pu être cristallisée.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent. Eluant pentane-éther 1-1 Rf = 0,6

α_D^{21} = + 5° (Chf).

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,610s : Me-18 ; 0,880s : Me-19 ; 3,64s : COOMe ; 4,05 m : H-6 β.

Analyse : $C_{25}H_{42}O_3$ (390,6).

Calc. %	C	76,87	H	10,84	O 12,29
Tr.	C	76,29	H	10,69	O 13,36

Céto-3 hydroxy-7β (5β) cholane oate-24 de méthyle 376.

1, 0 g d'ursodesoxy cholate de méthyle 375, dissous à chaud dans 50 cc de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 14 g de réactif Carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 250 cc de benzène sec et préalablement séché par 15 minutes de distillation azéotropique en DEAN-STARK. On laisse 24 heures à reflux. Le réactif a noirci et la solution est très légèrement jaune. On filtre sur 5 cm de célite, lave six fois avec 50 cc de benzène et évapore à sec sous vide. On obtient 1,0 g (100 %) d'huile jaune clair.

On purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant chloroforme méthanol 10-1 Rf = 0,6), et récupère 870 mg (87 %) d'huile incolore qui n'a pu être recristallisée.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent:
Eluant éther-méthanol 20-1 Rf = 0,6

α_D^{21} = + 54 ± 5° (C = 1/Dioxanne)

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 1720 cm^{-1} (C=O 3).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,730s : Me-18 ; 1,075s : Me-19 ; 3,66s : COOMe ;
3,7m : H-7α recouvert par COOMe.
1,7s : (OH-7β) disparait par échange avec D_2O.

Analyse : $C_{25}H_{40}O_4$ (404,6).

Calc. %	C	74,21	H	9,97	O 15,82
Tr.	C	74,40	H	9,96	
ou	C	74,01	H	9,84	

Hydroxy-7β(5β) cholane oate-24 de méthyle 377.

260 mg de céto alcool 376, 50 cc de diéthylène glycol, 4 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 %, 2,8 g de potasse en pastilles sont chauffés à reflux sous atmosphère d'azote pendant cinq heures. On ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 200°C. On remet à reflux pendant sept heures.

On laisse refroidir, ajoute 150 cc d'eau, 4 cc d'acide chlorhydrique concentré, extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium. On évapore à sec sous vide et récupère 250 mg (95 %) d'huile brune.

L'acide brut est dissous dans 50cc d'éther et est estérifié par un excès de solution éthérée de diazométhane. L'excès de réactif est détruit par addition d'acide acétique goutte à goutte. On évapore à sec, reprend à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau salée. On filtre sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. On obtient 230 mg d'huile jaune qu'on purifie sur chromatoplaque d'alumine au MORIN (éluant pentane-éther 3-1 Rf = 0,6). On récupère 170 mg d'huile incolore.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent - éluant pentane-éther 1-1 Rf = 0,5

α_D^{11} = + 51° ±3(C=2/Dioxanne).

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,680s : Me-18 ; 0,945s : Me-19 ; 3,65s : COOMe

Analyse : $C_{25}H_{42}O_3$ (390,6).

Calc. %	C	76,87	H	10,84	O 12,29
Tr.	C	76,92	H	10,91	O 12,34

Céto-3 hydroxy-12α (5β) cholane oate-24 de méthyle 380.

1,0 g desoxy cholate de méthyle 379, dissous à chaud dans 50 cc de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 20 g de réactif Carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 250 cc de benzène sec et préalablement séché par 15 minutes de distillation azéotropique sur DEAN-STARK. On laisse à reflux six heures. Le réactif a noirci et la solution reste incolore. On filtre sur 5 cm de célite, lave cinq fois avec 50 cc de benzène sec et évapore à sec sous vide. On obtient 1,0 g d'huile incolore (100 %) qui cristallise).

On recristallise une fois dans l'acétate d'éthyle et obtient des cristaux blancs :

F = 139-141° (litt. 140-2°)

α_D = + 53° ± 3 (C=2 Dioxanne) (litt. + 51 (C=0,5 alcool)).

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH très faible) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 1720 cm^{-1} (C=O 3).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,750s : Me-18 ; 1,000s : Me-19 ; 3,65s : COOMe.

Diacétoxy-3α,12α Hydroxy-12α (5β)Cholanoate-24 de Méthyle

50g de Cholate de Méthyle 367 dissous dans 100cc. de Pyridine sont traités 20h. à température ordinaire par 150cc. d'anhydride acétique.On rejoute ensuite 200cc.d'eau et laisse cristalliser.On refroidit quelques heures à 3°, filtre et lave les cristeaux au méthanol.

On récupère 31g. de cristaux blancs(51%)

Chromatoplaque SiO2;éluant pentane éther 1/5 : Rf=0,7

F 180° C (litt. F=181-3°)

Diacétoxy-3α, 7α Céto-12 (5β)Cholanoate-24 de Méthyle

25g. de Diacétoxy-3α, 7α (5β)Cholate de Méthyle ci-dessus sont dissous dans 400cc. d'acide acétique glacial et traités progressivement par 16g. de K_2CrO_4 dissous dans 30cc. d'eau.On laisse 12h.à 25° puis dilue à l'eau jusqu'à turbidité.La cétone cristallise en aiguilles presques incolores. On filtre,lave à l'eau et sèche sous vide.On obtient 24g(96%) de produit.

Chromatoplaque SiO_2;éluant pentane éther 1/3: Rf=0,6.
F= 177-180° C
Spectre I.R.: 1735 cm^{-1} (esters) ;1715cm^{-1} (CO12)
Spectre R.M.N.(δ): 1,050s : Me 18 et Me 19 ;2,5s : OAc-3 et 7 ;. 3,68s : COOMe; 5,0m: H-3 et 7

Dihydroxy-3α, 7α (5β)Cholanoïque-24 (Acide Chenodesoxycholique)

9g. de Diacétoxy-3,7 céto-12 cholate de méthyle ,8cc.d'Hydrazine hydratée à 98%, 110 cc.de Triéthylèneglycol et 4g. de KOH sont mis 4h. à reflux.On laisse refroidir, ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 210-220°C.On remet le réfrigérant et chauffe à reflux pendant 6h.

Après refroidissement, on verse dans 600cc. d'eau,ajoute environ 6cc. d'HCl conc. pour précipiter l'acide et des cristaux blanc-roses se séparent qu'on filtre et lave à l'eau.

On reprend dans un mélange de 600cc.d'éther et de 200cc.de benzène, lave avec 3 fois 150 cc. d'eau, filtre sur Na_2SO_4 et évapore à sec sous vide.On rajoute 150 cc.de benzène, évapore et redissout dans 150cc. d'acétate d'éthyle chaud.Onrajoute ensuite 100cc.d'éther et 100cc. de pentane et laisse plusieurs semaines à la glacière.

On filtre les cristaux blanc-jaunes et lave au pentane.Après séchage ,on obtient 2,9g.(30%) d'acide chenodésoxycholique.

F=139-140°C (litt. F=141°)

Dihydroxy-3α, 7α (5β) Cholanoate-24 de Méthyle(Chenodesoxycholate de Méthyle)302

Les eaux-mères de la réaction précédente sont évaporées à sec,et traitées par 30cc. de méthanol à 3% d'HCl plusieurs jours à température ambiante.On neutralise par addition de NaHCO3 , évapore à sec et reprend dans CHCl2.Après lavage à l'eausalée,on filtre sur Na2SO4 et évapore.On récupère 3,4g. d'huile jaune.,qui est chromatographiée sur colonne de silice-0,02-0,05mm(éluant: éther -méthanol 20/1.On obtient ainsi 2,9g.d'ester,huile incolore.

Chromatoplaque SiO2-AgNO3;éluant éther-méthanol 20/1, Rf=0,6.
Spectre I.R. 3640cm^{-1} (alcools); 1735cm^{-1} (ester);

Céto-3 hydroxy-7α (5β) cholane oate 24 de méthyle 303.

10 g de chenodesoxy cholate de méthyle 302, dissous à chaud dans 50 cc de benzène sec,sont ajoutés à une suspension de 20 g de réactif Carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 250 cc de benzène sec et préalablement séché par 15 minutes de distillation azéotropique au DEAN-STARK. On laisse à reflux six heures. Le réactif a noirci et la solution incolore est filtrée sur 5 cm de célite. Onlave cinq fois au benzène sec et évapore à sec sous vide. On récupère 1,0 g d'huile jaune qui est pure sur chromatoplaque SiO_2-$AgNO_3$.

Le produit brut n'a pu être recristallisé, mais cristallise à sec à la longue .

(litt. F = 107-8°; 128-9°)

α_D = + 20 ± 3° (Dioxanne) (litt. + 20,5°.[C = 1,5 Chf.)])

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH) ; 1740 cm^{-1} (COOMe) ; 1715 cm^{-1} (C=O 3).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,700s : Me-18 ; 1,000s : Me-19 ; 3,67s : COOMe
3,9m : H-7β .

(5β)Cholanal-24 307

0,5g. de (5β)Cholanol-24 306 dissous dans 100cc. de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 20g. de Carbonate d'Argent adsorbé sur célite dans 250cc. de benzène sec.Après 15 heures de reflux le réactif a noirci. On filtre sur célite, lave plusieurs fois au benzène et évapore à sec sous vide sans chauffer trop fort.On récupère 0,38g.(76%) d'aldéhyde 307 légèrement coloré en jaune qui cristallise.

Ce produit est identique à celui obtenu par une autre méthode p.166

Céto-12 (5β) cholane) 254.

180 mg d'alcool 392,dissous dans 20 cc d'acétone purifiée sur permanganate de potassium,sont refroidis à 5-7°C et traités goutte à goutte en 10 minutes par 0,3 cc de réactif de JONES. On ajoute 1 cc de méthanol pour détruire l'excès d'oxydant, laisse agiter 15 minutes puis évapore à sec. On ajoute alors 50 cc d'eau, extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 178 mg (89 %) de produit qui cristallise en étoiles. On purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN éluant pentane-éther 8-1 Rf : 0,7. Le produit incolore cristallise en étoiles.

F = 115.7°C

α_D = + 105° (C=3/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1715 cm^{-1} (C=O 12).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,900-1,025d : Me-21 et Me-24 ; 1,025s : Me-18 et Me-19.

Acétoxy-12α (5β) cholane 253

100 mg d'alcool 392 sont traités à reflux par 2 cc d'anhydride acétique pendant 2 heures. On évapore à sec sous vide, rajoute 50 cc d'eau, extrait quatre fois à l'éther, lave 3 fois à l'eau salée, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. On obtient 100 mg (89 %) d'huile jaune qu'on purifie par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN (éluant pentane-éther 8-1 Rf = 0,8). L'huile incolore obtenue n'a pu être recristallisée.

α_D = + 107° ±4° (C=4/Dioxanne).

Spectre I.R. : 1740 cm^{-1} (OAc- 12α)

Spectre R.M.N. (δ) : 0,725s : Me-18 ; 0,900s : Me-19 ; 2,10s : OAc ; 5,1m : H-12β

(5β) cholane 254.

60 mg de cétone 254, 20 cc de triéthylène glycol et 1 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont chauffés à reflux pendant cinq heures. On ôte le réfrigérant, ajoute 0,7 g de potasse, chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 220°C. On remet le réfrigérant et laisse six heures à reflux.

On laisse refroidir, ajoute 200 cc d'eau acidulée, extrait 5 fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 90 mg d'huile brune qui cristallise.

Le produit est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN Eluant: pentane Rf = 0,9 , et on obtient 40 mg (70 %) d'huile incolore qui cristallise à sec.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent - Eluant pentane Rf = 0,35.

F = 89-91°C

α_D^{25} = + 30° (C = 2 / Chf).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,620 s : Me-18 ; 0,900s : Me-19.

Dihydroxy-3α, 24 (5β) cholane 389.

2 g de lithocholate de méthyle 388, dissous dans 100 cc d'éther absolu, sont ajoutés à une suspension de 2 g de $LiAlH_4$ dans 100 cc d'éther sec. Après deux heures de chauffage à reflux, l'excès d'hydrure est hydrolysé par addition, avec précaution, d'eau acidulée. On extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de $NaH\ CO_3$, à l'eau salée, filtre sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On récupère 1,9 g de produit brut qui est recristallisé dans l'acétone.

F = 174-6°C (litt. : F = 177-9°).

$\alpha_D^{22-5} = +34° \pm 1$ (Dioxanne).

Spectre I.R. : 3620-3640 cm^{-1} (OH).

Céto-3 (5β) cholanal-24 390

1,0g de cholanediol-3,24 389, dissous dans 50 cc de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 100 g (30 équivalents) de Carbonate d'argent dans 400 cc de benzène sec. On laisse à reflux au DEAN-STARK 36 heures.

La réaction suivie par chromatographie sur plaque de SiO_2-$AgNO_3$ montre l'apparition de deux produits dont le plus polaire disparait après quelques heures au profit du moins polaire.

Après filtration sur célite et lavage au benzène on récupère 0,9 g (90 %) de produit jaune.

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (CHO) ; 2700 cm^{-1} (CHO) ; 1715 cm^{-1} (C=O-3)

Dihydroxy-3α, 12α(5β) cholane ol-24 391.

2,0 g de desoxy cholate de méthyle 379, placés dans la cartouche d'un SOXHLET sont réduits par une suspension de 5 g d'hydrure de lithium aluminium dans 300 cc d'éther sec à reflux pendant 48 heures.

On détruit l'excès d'hydrure en ajoutant goutte à goutte 2 cc d'eau puis verse dans 300 cc d'eau glacée à 10 % d'acide sulfurique. On extrait quatre fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et séche sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 1,8 g (92 %) de triol blanc cristallisé.

F = 107-114°C

α_D^{25} = + 59° (alc.95° C=2).

Céto-3 hydroxy-12α (5β) cholane al-24 392.

1,8 g de triol 391, dissous à chaud dans 300 cc de benzène sec, sont ajoutés à une suspension de 250 g de réactif carbonate d'argent adsorbé sur célite dans 1,5 l de benzène et préalablement séché par distillation azéotropique au DEAN-STARK durant 30 minutes. On chauffe à reflux 72 heures. Le réactif a noirci tandis que la solution benzènique est légèrement colorée en jaune.

On filtre sur 5 cm de célite, lave plusieurs fois au benzène et évapore le solvant à sec. On obtient 1,7 g (94 %) d'huile orangée.

Chromatoplaque silice-nitrate d'argent. Eluant éther-méthanol 20-1 Rf = 0,6.

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (OH-24 et 12α); 2720 cm^{-1} (CHO)
1730 cm^{-1} (CHO 24); 1715 cm^{-1} (CO-3)

Hydroxy-12α (5β) cholane 393

1,3 g de céto-aldéhyde 392 dissous dans 60 cc de diéthylène glycol sont traités par 15 cc d'hydrate d'hydrazine à 98 % à reflux pendant 5 heures.

On rajoute 9 g de potasse en pastilles, ôte le réfrigérant et chauffe jusqu'à ce que la température atteigne 210°C. On remet le réfrigérant et laisse 5 heures à reflux.

Après refroidissement, on ajoute 150 cc d'eau à 10 % d'acide chlorhydrique, extrait cinq fois à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau salée et filtre sur sulfate de sodium. Après évaporation on récupère 1,1 g (82 %) d'huile brune.

Le produit est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine au MORIN. Eluant pentane-éther 3-1 Rf = 0,8

Huile incolore qui cristallise.

F = 100-3°C Chromatoplaque silice-nitrate d'argent: pentane-éther 4-1 Rf = 0,8

α_D^{25} = + 41° (C=2/Chf).

Spectre I.R. : 3620 cm^{-1} (bande OH très faible).

Spectre R.M.N. (δ) : 0,700s : Me-18 ; 0,910s : Me-19 ; 4,05 m : H-12β .

Diacétoxy-3α, 12α Vinyloxy-15 (5β) cholène-8(14) oate 24 de méthyle 403.

A 0,5 g de 336 dissous dans 10 ml d'éthyl-vinyl éther fraichement distillé sur borohydrure de sodium, sont ajoutés 32 mg d'acétate mercurique. La réaction est chauffée à reflux, et suivie par chromatographie sur couche mince. Après 36 heures, la majorité du produit de départ a réagi. Le mélange obtenu est évaporé sous vide puis chromatographié sur plaque de silice imprégnée de nitrate d'argent et on récupère 0,2 g d'une huile jaunâtre qui n'a pu être cristallisée.

Spectre I.R. cm^{-1}

disparition de la bande OH-15 ; apparition de CH éthyléniques à 3030 cm-1

Réarrangement thermique du Diacétoxy-3α, 12α vinyloxy-15 (5β) cholène-8(14) oate-24 de méthyle.

0,1 g de 403 sont mis à reflux dans 5 ml de m-xylène sous azote. La réaction est suivie sur plaque de silice-nitrate d'argent. Après quelques minutes, le produit de départ disparaît et donne un résidu résultant probablement de la décomposition du produit de départ.

Hydrocyanation du diacétoxy-3α, 12α , céto-15 (5β) cholène-8(14) oate 24 de méthyle 405.

1er Essai :

300 mg de cétone-15 éthylénique 263, 200 mg de cyanure de potassium, 70 mg de chlorure d'ammonium, 3,5 cc de méthanol, 1 cc d'eau sont mis à reflux sous azote pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide on ajoute 50 cc d'eau extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore; Le produit obtenu est identique au produit de départ.

2ème Essai :

225 mg de cétone-15 éthylénique 263, 65 mg de cyanure de potassium, 1 ml d'eau, 3,5 cc d'éthylène glycol, sont mis à reflux 8 heures sous azote. La solution brunit rapidement. Après évaporation sous vide on ajoute 100 cc d'eau et extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau puis sèche sur sulfate de sodium. On évapore et obtient 150 mg d'un résidu rouge foncé.

Le spectre I.R. (solubilité faible dans CS_2), du produit brut montre la présence de bandes C≡N (2250 cm^{-1}) et OH (3500 cm^{-1}).

Le mélange est alors acétylé par 5 cc d'anhydride acétique à reflux pendant une heure. L'excès d'anhydride acétique est hydrolysé par agitation 15 minutes en présence de 100 cc d'eau. Après extraction à CH_2Cl_2, lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, séchage sur sulfate de sodium puis évaporation, on obtient 165 mg de produit brut.

La séparation de ce mélange sur plaque préparative de silice fluorescente montre qu'en dehors d'une proportion importante de produit de départ, il reste un mélange de produits beaucoup plus polaires dont les spectres infra-rouges n'ont pu être interprétés. Certains présentent néanmoins des bandes qui pourraient s'expliquer par la formation d'une cyanhydrine en position-15, mais aucune fraction ne semble montrer la caractéristique du produit d'hydrocyanation attendu.

BIBLIOGRAPHIE

(1) L. RUZICKA
Experientia, 1953, 9, 357.

(2) A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER, D. ARIGONI
Helv. Chim. Acta, 1955,38, 1890.

(3) G. STORK, A.W. BURGSTAHLER
J. Am. Chem. Soc., 1955,77, 5068.

(3 bis) S. IWASAKI et coll.
J. Chem. Soc. D, 1970, 17, 1119.

(4) R. MC. CRINDLE, K.H. OVERTON,
RODD'S Chemistry of Carbon Compounds -(2nd. Edit), 1970
Edited by S. COFFEY - Vol. IIc, p. 369 - ELSEVIER (Amsterda

(5) R.K. MAUDGAL, T.T. TCHEN, K. BLOCH
J. Am. Chem. Soc.,1958, 80, 2589.

(6) J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH, A. PELTER, M.G. HORNING, G.
a - Proc. Chem. Soc., 1958,112.
b - Tetrahedron, 1959, 5, 311.

(7) J.W. CORNFORTH, G. POPJÁK et al.
J. Am. Chem. Soc.,1965, 87, 3224.

(8) J.W. CORNFORTH et al.
Biochem. J., 1957, 66, 10p.

(9) D. ARIGONI
Experientia, 1958, 14, 153.

(10) GUGLIELMETTI
Dissertation E.T.M. Zurich 1962.

(11) W.G. DAUBEN, Y. BAN, J.H. RICHARDS
J. Am. Chem. Soc.,1957, 79, 968.

(12) G.J. ALEXANDER, E. SCHWENK
J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4554.

(13) S. BADER, GUGLIELMETTI, D. ARIGONI
Proc. Chem. Soc., 1964, 16.

(14) E. LEDERER
Quaterly Reviews, 1969, 23, 453.

(15) J. FRIED, P. GRABOWICH, E.F. SABO,A.J. COHEN.
Tetrahedron 1964,20, 2297.

(16) V.R. VILLUANAVA, M. BARBIER, E. LEDERER
Bull. Soc. Chim. Biol., 1965, 49 (4), 389.

(17) P. CRABBE, G. OURISSON
Les Triterpènes Tétracycliques - Hermann - Paris 1961.

(18) J.W. CORNFORTH
Angew. Chemie Internat. Ed., 1968, 7, 903.

(19) W.S. JOHNSON, R.A. BELL
Tet. Letters, 1960, 12, 27.

(20) E.J. COREY, W.E. RUSSEY, P.R.O. DE MONTELLAND
J. Am. Chem. Soc., 1966,88,4750.

(21) E.E. VAN TAMELEN
J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 4754.

(22) T.T. TCHEN, K. BLOCH
J. Biol. Chem., 1957, 226, 931.

(23) D.H.R. BARTON, G.P. MOSS
Chem. Comm., 1966, 261.

(23 bis) W. A. SMIT, A.V. SEMENOVSKY, V.F. KUCHEROV
IUPAC, 5th Symp. Chem. Nat. Prod. LONDON, 1968,
p. 387, ALDEN PRESS (Oxford).

(23 ter) a-W.S. JOHNSON
Acc. Chem. Research, 1968, 1, 1

b-W.S. JOHNSON, T.K. SCHAAF
J. Chem. Soc. D, 1969, 11, 611.

(24) E.E. VAN TAMELEN, G.M. MILNE, M.I. SUFFNESS, M.C. RUDLER-CHAUVIN
R.J. ANDERSON, R.S. ACHINI
J. Am. Chem. Soc. , 1970, 92, 7202.

(25) E.E. VAN TAMELEN, J.W. MURPHY
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 7204.

(26) E.E. VAN TAMELEN, J.H. FREED
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 7206.

(27) J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH, K.K MATHEW
J. Chem. Soc., 1959, 2539.

(28) E.E. VAN TAMELEN, T.J. CURPHEY
Tet. Letters, 1962, 121.

(29) E.E. VAN TAMELEN, J.P. MAC CORMICK
J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 1847.

(30) R.B. CLAYTON
Quaterly Reviews, 1965, 19, 169.

(31) Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (2nd Edit.)
Edited by S. COFFEY. Vol. II_D et II_E - ELSEVIER (Amsterdam).

(31 Bis) I.D. FRANTZ, G.J. SCHROEPFER
Ann. Rev. Biochem., 1967, 36, 691.

(31 Ter) Ch. J. SIH, H.W. WHITLOCK
Ann. Rev. Biochem., 1968, 37, 661.

(32) F. GAUTSCHI, K. BLOCH
J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 684.

(33) F. GAUTSCHI, K. BLOCH
J. Biol. Chem., 1958, 233, 1343.

(34) J.A. OLSON Jr., M. LINDBERG, K. BLOCH
J. Biol. Chem., 1957, 226, 941.

(35) I.A. WATKINSON, M. AKHTAR
Chem. Comm., 1969, 206.

(36) M. AKHTAR, I.A. WATKINSON, A.D. RAHIMTULA, D.C. WILTON, K.A. MUNDA
Chem. Comm., 1968, 1406.

(37) L. CANONICA, A. FIECCHI, M.G. KIEPLE, A. SCALA, G. GALLI,
E.G. PAOLETTI, R. PAOLETTI
J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 6532.

(38) M. AKHTAR, A.D. RAHIMTULA, I.A. WATKINSON, D.C. WILTON, K.A. MUNDA
Chem. Comm., 1969, 149.

(38 Bis) J.L. GAYLOR, C.V. DELWICHE
Steroids, 1964, 4, 207.

(39) J.C. KNIGHT, J.L. BELLETIRE, G.R. PETTIT
J. Chem. Soc., 1967, 2427.

(40) a- J.C. KNIGHT, P.D.KLEIN, P.A. SZCZEPAKIK
J. Biol. Chem., 1966, 241, 1502.

b- J.C. KNIGHT, P.D. KLEIN, P.A. SZCZEPAKIK
Fed. Proc., 1966, 25, 767.

(41) M. ZANDER, D.C. WIGFIELD
Chem. Comm., 1970, 1539.

(42) a- M. VON ARDENNE, G. OSSKE, K. SCHREIBER, K. STEINFELDER, R. TÜMMLER
Die Kulturpflanz, 1965, 13, 101.

b- P. BENVENISTE, L. HIRTH, G. OURISSON
Phytochemistry, 1966, 5, 31-45.

c- C.J. GOAD, T.W. GOODWIN
European J. Biochem., 1966, 1, 357.

(43) H.H. REES, L.J. GOAD, T.W. GOODWIN
Biocham. J., 1968, 7, 903.

(43 Bis) M. BARBIER, N. DEVYS, A. ALCAIDE, E. LEDERER
IUPAC. Internat. Symp. Chem. Nat. Products. LONDON, 1968
p. 150 - Alden Press (Oxford).

(43 Ter)a- M. CASTLE, G.A. BLONDIN, W.R. NES
J. Biol. Chem. , 1967, 242, 5796.

b- P.T. RUSSEL, R.T. VAN ALLER, W.R. NES
J. Biol. Chem., 1967, 242, 5802.

(44) D. LAVIE, D. WILLNER, M. BELKIN, W.G. HARDY
Acta. Union Internat. Contra Cancrum, 1959, 15 bis, 177.

(45) J. ZYLBER
Thèse Doctorat d'Université (2ème thèse) 1967 - Paris.

(46) T. MURATA, Y. IMAI, T. HIRATA, M. MIYAMOTO
Chem. Pharm. Bull., 1970, 18 (7).

(47) a- W. NAGATA, M. YOSHIOKA
Proc. Int. Congr. Horm. Steroids, 2nd Milan, 327 (1966).

b- W. NAGATA, M. YOSHIOKA
Tet. Letters, 1966, 1913.

c- W. NAGATA, M. YOSHIOKA, S. MIRAI
Tet. Letters, 1962, 461.

d- W. NAGATA
Consulter brevets Chemical Abstracts.

(48) R.B. WOODWARD, A.A. PITCHETT, D.H.R. BARTON, D.A.J. IVES, R.B. KELLY
J. Chem. Soc., 1957, 1131.

(49) a- R.B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER, W.M. MC LAMORE
J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4223.

b- M.M.E. CARDWELL, J.W. CORNFORTH, S.R. DUFF, H. HOLTERMANN, R. ROBINSON
J. Chem. Soc., 1953, 361.

(50) a- D.H.R. BARTON, R.P. BUDHIRAJA, J.F. MC GHIE
Proc. Chem. Soc. 1963, 170.

(50) b- D.H.R. BARTON, D. KUMARI, P. WELZEL, L.J. DANKS, J.F. MC GHIE
Chem. Comm., 1968, 643.

D.H.R. BARTON, D. KUMARI, P. WELZEL, L.J. DANKS, J.F. MC GHIE
J. Chem. Soc. (C), 1969, 332.

c- D.H.R. BARTON, D. GIACOPELLO, P. MANITTO, D.L. STUMBLE
J. Chem. Soc. (C), 1969, 1047.

(51) a- G. STORK, A. MEISELS, J.E. DAVIES
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5516.

b- G. STORK, A. MEISELS, J.E. DAVIES
J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3419.

(52) E.E. VAN TAMELEN, M.A. SCHWARTZ, E.J. MESSLER, A. STOFNI
Chem. Comm., 1966, 409.

(53) D.H.R. BARTON, K.H OVERTON
J. Chem. Soc., 1955, 2639

(54) E. ROMANN, A.J. FREY, P.A. STADLER, A. ESCHENMOSER
Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1900.

(55) E.J. COREY, R.R. SAUERS
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 1739.

(56) F. SONDHEIMER, D. ELAD
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4429.

(57) K. SCHAFFNER, L. CAGLIOTI, D. ARIGONI, O. JEGER
Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 152.

(58) H. FUJIMOTO, O. TANAKA
Chem. Pharm. Bull. Japan, 1970, 18(7), 1440.

(59) J.W. APSIMON, J.M. ROSENFELD
Chem. Comm., 1970, 1272.

(60) K. SCHAFFNER, L. CAGLIOTI, D. ARIGONI, O. JEGER
Helv. Chim. Acta., 1958, 41, 152.

(61) H. FAZAKERLEY, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES
J. Chem. Soc. , 1959, 1877.

(62) Y. TSUDA, A. MORIMOTO, T. SANO, Y. INUBUSHI
Tet. Letters, 1964, 1279.

(63) Y. TSUDA, A. MORIMOTO, T. SANO, Y. INUBUSHI
Tet. Letters, 1965, 1427.

(64) K. JGUCHI, H. KAKISAWA
Chem. Comm., 1970, 1486.

(65) a- E.J. COREY, H.J. HESS, S. PROSKOW
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4429.

b- E.J. COREY, H.J. HESS, S. PROSKOW
J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3979.

(66) J.A. BALTROP, J.D. LITTLEHAILES, J.D. ROSHTON, .N.A.J. ROGERS.
Tet. Letters, 1962, 429.

(67) E. GHERA, F. SONDHEIMER
Tet. Letters, 1964, 3887.

(68) D.H.R. BARTON, E.F. LIER, J.F. MC GHIE
J. Chem. Soc.(C) , 1968, 1031.

(69) I. AGATA, E.J. COREY, A.G. HORTMANN, J. KLEIN, S. PROSKOW,
J.J. URSPRUNG
J. Org. Chem., 1965, 30, 1688.

(70) R.E. IRELAND, S.W. BALDWIN, D.J. DAWSON, M.I. DAWSON, J.E. DOLFINI,
J. NEWBOULD, W.S. JOHNSON, M. BROWN, R.J. CRAWFORD, P.F. HUDRLIK
G.M. RASMUSSEN, K.K. SCHMIEGEL
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 5743.

(71) R.E. IRELAND, S.C. WELCH
J. Am. Chem. Soc.; 1970, 92, 7232

(72) E.J. COREY
Pure Appl. Chem., 1967, 14, 19.

(73) H.E. SIMMONS, R.D. SMITH
J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5323.

(74) H.E. SIMMONS, R.D. SMITH
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4256.

(75) W.G. DAUBEN, E.J. DEVINY
J. Org. Chem. 1966, 31, 3794.

(76) L. VELLUZ, J. RALLO, G. NOMINÉ
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1965, 4, 181.

(77) R.E. IRELAND
Organic Synthesis Prentice Hall; Englewood Cliffs, N.J. 1969.

(78) R.E. IRELAND, D.A. EVANS, D. GLOVER, G.M. RUBOTTOM, H. YOUNG
J. Org. Chem. ,1969, 34, 3717.

(79) R.E. IRELAND, D.A. EVANS, P. LOLIGER, J. BORDNER, R.H. STANFORD Jr.
R.E. DICKERSON
J. Org. Chem., 1969, 34, 3729.

(80) R.E. IRELAND, M.I. DAWSON, J. BORDNER, R.E. DICKERSON
J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 2568.

(81) R.E. IRELAND, D.R. MARSHALL, J.W. TILLEY
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 4754.

(82) J.A MARSHALL, W.I. FANTA, H. ROEBKE
J. Org. Chem., 1966, 31, 1016.

(83) R.E. IRELAND, L.N. MANDER
J. Org. Chem., 1967, 32, 689.

(84) L.C. CROSS, C.G. ELIOT, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES
J. Chem. Soc., 1940, 632.

(85) J. FRIED
Brevet U.S., 3,271,390 (Chem. Abst. 1966, 65, 20190).

(86) L.F. FIESER, M. FIESER
Steroïds, Reinhold N.Y., 1959.

(87) M. FETIZON, M. GOLFIER
C.R. Acad. Sc. Paris (1968), 267, 900.

(87 Bis) W. LAWRIE, J. Mc LEAN, J. WATSON
J. Chem. Soc. (C), 1967, 1776.

(88) a- C. DJERASSI, T.T. GROSSNICKLE, L.B. HIGH
J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3166.

b- C. DJERASSI, L.B. HIGH, J. FRIED, E.F. SABO
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3166.

(89) R. TSCHESCHE, H.G. BERSCHEID
Chem. Ber., 1969, 102, 1542.

(90) R.TSCHESCHE, H.M. ALBRECHT
Chem. Ber.,1969, 103, 362.

(91) L.F. FIESER, M. FIESER
Steroïds, Reinhold, 1959 N.Y. p. 772.

(92) L.F. FIESER, M. FIESER
Steroïds, Reinhold, 1959, N.Y. p. 795.

(93) a- J. FRIED, R.W. THOMA, D. PERLMAN, J.E. HERZ, A. BORMAN
Recent Progress in Hormone Research, 1955, 11, 149.

b- C. MEYSTRE, E. VISCHER, A. WETTSTEIN
Helv. Chim. Acta, 1955, 38, 389.

c- B.M. BLOOM, G.M. SMULL
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 5767.

(93 bis) D. SATOH et coll.
Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 1395.

(94) a- C. DJERASSI, W. FRICK, G. ROSENKRANZ, F. SONDHEIMER
J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3498.

b- E.L. ELIEL, C. PILLAR
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3600.

(95) a- C.S. BARNES, D.H.R. BARTON, G.F. LAWS
Chem. and Industry, 1953, 616.

b- D.H.R. BARTON, G.F. LAWS
J. Chem. Soc., 1954, 52.

(96) W. ZURCHER, E. WEISSBERG, CH. TAMM
Helv. Chim. Acta, 1969, 52, 2449.

(97) M. SCHÜPBACH
Dissertation, Basel, 1965.

(98) a- M. OKADA, Y. SAITO
Chem. Pharmaceut. Bull., 1967, 15, 352.

b- M. OKADA, Y. SAITO
Chem. Pharmaceut. Bull., 1969, 17, 515.

(99) a- K.E. PFITZNER, J.G. MOFFATT
J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3027.

b- K.E. PFITZNER, J.G. MOFFATT
J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 5561.

c- A.H. FENSELAU, J.G. MOFFATT
J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1762.

d- A.F. COOK, J.G. MOFFATT
J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 2697.

e- J.S. BRIMACOMBE
Angew. Chem., 1969, 81, 415.

(100) a- D.L. KLAAS, M. FIESER, L.F. FIESER.
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3829.

b- C. DJERASSI, T.T. GROSSNICKLE, L.B. HIGH
J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3166.

c- C. DJERASSI, L.B. HIGH, J. FRIED, E.F. SABO
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3166.

d- A. LARDON, H.P. SIGG, T. REICHSTEIN
Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1457.

e- R. TSCHESCHE, G. WULFF
Ber., 1961, 94, 2019.

f- M.S. RAGAB, H. LINDE, K. MEYER
Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 1794.

g- C.R. ENGEL, G. BACH
Steroïds, 1964, 3, 593.

(101) a- C. TAMM, A. GUBLER, G. JUHASZ, E. WEISS-BERG, W. ZÜRCHER
Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 869.

b- J. de FLINES, W.F. VAN DER WAARD, W.J. MIJS, S.A. SZPILFOGEL
Rec. Trav. Chim., 1963, 82, 143.

c- P. CRABBE, C. CASAS CAMPILLO
J. Org. Chem., 1964, 29, 2731.

d- P.J. RAMM, E. CASPI
J. Biol. Chem., 1969, 244, 6064.

(102) a- K. YAMASAKI
Z. Physiol. Chem., 1933, 220, 42, et 1935, 233, 10.

b- M. GOLFIER
Thèse doctorat - Orsay 1964 p. 53.

(103) a- R. BRESLOW, S.W. BALDWIN
J. Am. Chem. Soc.; 1970, 92, 732.

b- J.E. BALDWIN, AK. BMATNAGAR, R.W. HARPER
J. Chem. Soc. (D), 1970, 11, 659.

(104) M. KIMURA, M. KAWATA, M. TOHMA, A. FUJINO, K. YAMASAKI
Tet. Letters, 1970, 23, 2021.

(105) a- H.E. STAVELY, G.N. BOLLENBACK
J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1285.

b- O. WINTER STEINER, M. MOORE
J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1513.

(106) a- C. DJERASSI, G. VON MUTZENBECHER
Proc. Chem. Soc., 1963, 377.

b- C. DJERASSI, G. VON MUTZENBECHER, J. FAJKOS, D.H. WILLIAMS
H. BUDZIKIEWICZ
J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 817.

(107) E.W. CANTRALL, R. LITTEL, S. BERNSTEIN
J. Org. Chem., 1964, 29, 214.

(108) a- C. DJERASSI, J. FAJKOS, A.R. VAN HORN
Steroïds, 1965, 6 (3), 239.

b- C. DJERASSI, A.R. VAN HORN
Steroïds, 1967, 9 (2), 163.

(109) C.W. MARSCHALL, R.E. RAY, I. LADS, B. RIEGEL
J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 6308.

(110) W.C. MEULY
Brevet U.S. 2505 646, 1950, Chem. Abstr. 1950, 44, 6894.

(111) a- L.F. FIESER, S. RAJAGOPALAN
J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3938.

b- L.F. FIESER
J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2396.

c- L.F. FIESER, J.E. HERZ
J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 121.

(112) a- ESCHENCK et coll.
Ber., 1936, 69, 2696.

b- J.W. CORNFORTH, I.Y. GORE, G. POPJÄK
Biochem J., 1957, 65, 94.

c- G.D. LAUBACH, K.J. BRUNNINGS
J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 705.

d- WIELAND
Ann. Chem. 1941, 548, 19.

e- J.C. ECK, E.W. HOLLINGS WORTH
J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 2986.

f- L.F. FIESER, G. OURISSON
J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4411.

(113) A.W. DEVOR, H.W. MARLOW
J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2101.

(114) F. NAKADA, R. OSAWA, K. YAMASAKI
Bull. Chem. Soc. Japan, 1961, 34, 538.

(115) L.F. FIESER, M. FIESER
Reagents for Organic Synthesis - J. Wiley & Sons N.Y. 1967 p.11.

(116) H. ISAWA et coll.
Tet. Letters, 1969, 34, 2947.

(117) B.F. MC KENZIE, V.R. MATTOX, L.L. ENGEL, E.C. KENDALL
J. Biol. Chem., 1948, 271.

(118) R.G. CURTIS, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES, G.F. WOODS
J. Chem. Soc., 1953, 457.

(119) L.F. FIESER et M. FIESER
Steroïds, Reinhold N.Y. 1959 p.202

(120) HUANG-MINLON
J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3301.

(121) K.W. ROSENMUND, F. ZETZSCHE
Chem. Ber. 1921, 54, 436.

(122) G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER, L.H. SARETT
J. Am. Chem. Soc., 1953, 75,422.

(123) R.T. BLICKENSTAFF, F.C. CHANG
J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2726.

(124) T. REICHSTEIN
Helv. Chim. Acta, 1942, 25, 799.

(125) L. CAGLIOTI
Tetrahedron, 1966, 22, 487.

(126) H.C. BROWN, A. TSUKAMOTO
J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1089.

(127) L.F. FIESER, M. FIESER
Steroïds, Reinhold, N.Y., 1959, p. 114.

(128) a- L.F. FIESER, M. FIESER
Steroïds, Reinhold, N.Y., 1959, p. 177.

b- D.H.R. BARTON
J. Chem. Soc. 1945, 813.

c- D.H.R. BARTON
J. Chem. Soc., 1946, 512, 1116.

d- D.H.R. BARTON, J.D. LOG
J. Chem. Soc., 1948, 783.

e- D.H.R. BARTON, J.D. LOG
J. Chem. Soc., 1948, 1354, 1357.

f- D.H.R. BARTON, J.D. LOG
J. Chem. Soc., 1949, 214, 219.

g- D.H.R. BARTON, C.MILLER
J. Chem. Soc., 1949, 337.

h- D.H.R. BARTON, W. KLYNE
Chem. Ind. 1948, 755.

i- W. KLYNE E.A. BRAUDE, F.C. NACHOD
Det. of Org. Struct. by Physical Methods
Academic Press, 1955.

j- H.P. SIGG, T. REICHSTEIN
Helv. 1956, 39, 1507.

(129) J.N. SHOOLERY, M.T. ROGERS
J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5121.

(130) a- R.F. ZÜRCHER
Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1380.

b- R.F. ZÜRCHER
Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2054.

(131) M.S. BHACCA, D.H. WILLIAMS
Applicationsof N.M.R. Spectr. in org. Chem. Holden-Day, San Francisco 1964.

(132) a- P. LASZLO
Solvent effects and N.M.R. dans "Progress in N.M.R. Spectroscopy "
Vol. 3 - Pergamon Press, 1967.

b- M. FETIZON, J.C. GRAMAIN
Bull. Soc. Chim. Fr., 1966, 2289, 3444.

c- M. FETIZON, M. GOLFIER, J.C. GRAMAIN
Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 275.

d- C.AGAMI, S. COMBRISSON
Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 2138.

e- J.W. APSIMON et coll.
Tetrahedron, 1967, 23, 2757.

f- J.W. APSIMON et coll.
Tetrahedron, 1970, 26, 119.

g- G.J. KARABATSOS et coll.
J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 5067.

h- M. FETIZON, M. GOLFIER, P. LASZLO
Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, 3205.

i- P. LASZLO
Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2658.

j- J.C. GRAMAIN, H.P. HUSSON, P. POTIER
Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 3585.

k- J.D. CONNOLLY, R. MC CRINDLE.
Chem. and Ind. 1965, 379.

l- R.F. ZÜRCHER
Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2054.

(133) G.M.L. CRAGG et coll.
J. Chem. Soc., 1966, 1274.

(134) I. HANNA
Thèse doctorat d'état, 1970 - Orsay.

(135) a- A.I. SCOTT, A.D. WRIXON
Chem. Comm. 1969, 1102.

b- A.I. SCOTT, A.D. WRIXON
Chem. Comm., 1970, 43.

c- A.I. SCOTT, A.D. WRIXON
Tetrahedron, 1970, 26, 3695

(136) Cl. Y. CUILLERON, M. GOLFIER, M. FETIZON
Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 1193.

(137) W.G. DAUBEN, M. LORBEER, D.S. FULLERTON
J. Org. Chem., 1969, 11, 3587.

(138) B.W. FINUCANE, J.B. THOMSON
Chem. Comm., 1969, 20, 1220.

(139) a- F. REINDEL, E. WALTER, H. RAUCH.
Ann. Chem., 1927, 452, 34.

b- J.W. CORNFORTH, I.Y. GORE, G. POPJÄK
Biochem.J., 1957, 65, 94.

c- M. GOLFIER.
Thèse doctorat d'état, 1964, Orsay, p. 47.

(140) R. WOLOWSKI
J. Am. Chem. Soc., 1964, 87, 3638.

(141) T. REICHSTEIN
Helv. Chim. Acta, 1942, 25, 799.

(142) H.O. HOUSE
Modern Synthetic Reactions - BENJAMIN, N.Y. 1965, p. 192.

(143) R. KNUPPEN, O. HAUPT, M. BREUER
Steroïds, 1966, 8, 403.

(144) a- P.F. BEAL
Brevet U.S. - 3166.550/1965 (Chem. Abst. 1965, 62, 10 495).

b- B. BANNISTER
Brevet U.S. - 3166.550/1965 (Chem. Abst. 1965 62, 11 880).

(145) G.R. PETTIT, T.H. BROWN
J. Chem. Soc.(C), 1967, 2024.

(146) a- J.M. CONIA et coll.
Bull. Soc. Chim. Fr.1950, 533 - 1954,690, 943 - 1956, 1040, 1392 - 1957, 1064 - 1960, 1929 - 1961, 836 - 1963, 1925,1930.

b- J.M. CONIA et coll.
Tetrahedron, 1961, 16, 45.

c- J.M. CONIA et coll.
Tetrahedron Letters, 1962, 12, 505.

d- Record of Chemical Progress, 1963, 24, 43.

(147) S.L. MUKHERJEE, P.C. DUTTA
J. Chem. Soc., 1960, 67.

(148) J. BOTTIN
Communication personnelle.

(149) R.G. CURTIS, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES, G.F. WOODS
J. Chem. Soc., 1953, 457.

(150) a- H.J. RINGOLD, S.K. MALHOTRA
Tet . Letters., 1962, 669.

b- E.L. SHAPIRO et coll.
Steroïds, 1964, 3, 183.

(151) R. BUCOURT, D. HAINAUT
Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, 1366.

(152) a- R. TSCHESCHE, K. BOHLE
Ber., 1938, 71, 654.

b- R. TSCHESCHE, K. BOHLE, W. NEUMANN
Ber., 1938, 71, 1927.

c- R. TSCHESCHE, G. SNATZKE
Ber., 1955,88, 511.

(153) D.L. COLEMAN, C.A. BAUMANN
Arch. Biochem. Biophys., 1957, 71, 287.

(154) A.J. LISTON, P. TOFT, P. MORAND, H. STOLLAR
J. Chem. Soc. (C), 1970, 2121.

(155) R. BUCOURT et coll.
Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 1983 - 1963,1262 - 1964
1965, 1366. - 1967, 1000,4562 - 1970, 2015.

(156) K. MATUMOTO
J. Biochem., 1942, 36, 183.

(157) A. MARQUET, M. DVOLAITZKY, H.B. KAGAN, L. MAMLOK, C. D
J. JACQUES.
Bull. Soc. Chim. Fr., 1961, 1822.

(158) A.T. de B. ANDREWS, A.D..BOUL, G.D. MEAKINS, M.J. SLED
J. Chem. Soc. (C), 1970, 1052.

(159) P. MORAND, J.M. LYAL, H. STOLLAR
J. Chem. Soc. (C), 1970, 2117.

(160) a- F. ELSINGER, J.SCHREIBER, A. ESCHENMOSER
Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 113.

b- P.D.G. DEAN
J. Chem. Soc., 1965, 6655.

(161) R. VILLOTTI, C. DJERASSI, H.C. RINGOLD
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4566.

(162) K.W. YANG, J.G. CANNON, J.C. ROSS
Tet. Letters, 1970, 29, 1791.

(163) a- H.E. SIMMONS, R.D. SMITH
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4256.

H.E. SIMMONS, R.D. SMITH
Org. Synth., 1961, 41, 72.

b- E. LE GOFF
J. Org. Chem., 1964, 29, 2048.

(164) R. GINSIG, A.D. CROSS
J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4629.

(165) E. WENKERT, D.A. BERGES
J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 2507.

(166) R.E. IRELAND, D.R. MARSHALL, J.W. TILLEY
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 4754.

(167) J. FURUKAWA, N. KAWABATA, J. NISMIMURA
Tetrahedron, 1968, 24, 3.

(168) A.L. NUSSBAUM, E. YVAN, D. DINCER, E.P. OLIVETO
J. Org. Chem., 1961, 26, 3925.

(169) S.G. LEVINE
J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 6150.

(170) Cl. Y. CUILLERON, DO KHAC MAN, M. FETIZON, E. WENKERT
J. Am. Chem. Soc. (à paraître).

(171) M. FETIZON, M. GOLFIER, J.M. LOUIS
Chem. Comm., 1969, 1102, 1118.

(172) V. BALOGH, M. FETIZON, M. GOLFIER
Angew. Chem. 1969, 81, 423
[Intern. Ed., 1969, 8, 444.]

(173) V. BALOGH, M. FETIZON, M. GOLFIER
J. Org. Chem., 1971 (sous presse).

(174) L.F. FIESER
J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 5534.

(175) E. HAUSER, E. BAUMGARTNER, K. MEYER
Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 1595.

(176) a- MIYAZI, ISAKA
Biochem.J., 1938, 30, 297.

b- GALLAGHER, KENDS
J. Biol. Chim., 1946, 365.

c- W.M. HOEHN, J. LINSK, R.B. MOFFETT
J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1855.

d- R.B. MOFFETT, W.M. HOEHN
J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 1995.

(177) R.P.A. SNEEDEN, R.B. TURNER
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 190.

(178) W. POHNERT, J. DEPNER, J. SIEBERT
Brevet Ger. (East), 1970, 67 422
(Chem. Abst. 1970, 44027).

(179) G. AMIARD, J. MATHIEU, R. HEYMES, T.V. HUONG
Bull. Soc. Chim. Fr., 1961, 1031 - 1965, 2321.

(180) D.J. FRANCE, J.J. HAND, M. LOS
J. Org. Chem., 1970, 35, 468.

(181) SAKAI, K. SHI, AMEMIYA, SHIGEO
Brevet Jap. (Chem. Abst. 1970, 121767 a).

(182) R.F. CHURCH, R.E. IRELAND
J. Org. Chem., 1963, 28, 17.

(183) a- D.W. THEOBALD
Tetrahedron, 1963, 21, 791.

b- J. FISHMAN, M. GUZIK
Tet. Letters, 1966, 14, 1483.

TABLE DES MATIERES

1°- Introduction

1-Biosynthèse des triterpènes et des stérols.....p.1

2- Importance physiologique des triterpènes.....p.21

3-Synthèses des triterpènes.....p.22

4-Point de départ de nos travaux.....p.34

2°-Ch.I-Fonctionnalisation d'un stéroide en position 15.
Préparation de Céto-15 Δ8(14) stéroides à partir de
l'Acide Cholique

1-Synthèses de stéroides fonctionnalisés en 15.....p.42

2-Fonctionnalisation d'un stéroide en position 15
par oxydation allylique d'un Δ8(14) stéroide.....p.52

3°-Ch.II-Introduction stéréospécifique d'un méthyle 14

1-Méthylations en 14α par alkylation en milieu basique.....p.83

2- Etude de la méthylation en 14α en série apocholique p.87

4°-Ch.III-Transformation des cycles A et B.Influence de la
jonction A/B cis.

1-Isomérisation de la double liaison 7(8) en position 8(9).....p.106

2-Introduction du groupe diméthyle-4,4.....p.111

5°-Ch.IV-Transformation de l'Ethoxycarbonyloxy-3α dicéto-12,15
(5β)Cholène-8(14) oate-24 de méthyle.....p.114

6°-Ch.V-Introduction d'un méthyle par acidolyse de méthoxycyclopropanes.

1-Méthylation de stéroides par rupture de cyclopropanes.....p.122

2-Introduction d'un groupe gem-méthyl aldéhyde à partir
d'une cétone.....p.129

7°-Ch.VI-Oxydations sélectives en série biliaire

1-Propriétés générales du Carbonate d'Argent.....p.133

2-Oxydations sélectives en série biliaire.....p.134

8°-Ch.VII-Essais d'introduction d'un substituant en position 8β p.141

9°-Conclusion.....p.145

10°-Partie Expérimentale.....p.148

11°-Bibliographie.....p.241